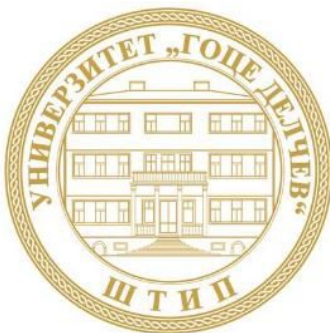


**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**  
**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**  
**ОПШТА МЕДИЦИНА**  
**БАЗИЧНИ И КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА ВО МЕДИЦИНАТА**



**МЕЃУСЕБНА КОРЕЛАЦИЈА НА НЕСАКАНИТЕ ДЕЈСТВА ВО РАМКИТЕ НА  
ПОСТ 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ СИНДРОМОТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ  
КОИ СЕ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН ЗА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА  
ХИПЕРПЛАЗИЈА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**м-р Маја Софрониевска Главинов**

Штип, декември, 2020 година

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**  
**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**  
**ОПШТА МЕДИЦИНА**  
**БАЗИЧНИ И КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА ВО МЕДИЦИНАТА**



**МЕЃУСЕБНА КОРЕЛАЦИЈА НА НЕСАКАНИТЕ ДЕЈСТВА ВО РАМКИТЕ НА  
ПОСТ 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ СИНДРОМОТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ  
КОИ СЕ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН ЗА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА  
ХИПЕРПЛАЗИЈА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**м-р Маја Софрониевска Главинев**

Штип, декември, 2020 година

**Комисија за утврдување на подобност на тема:**

**Претседател:** проф. д-р Александар Ставридис  
редовен професор во пензија, уролог,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

**Член:** проф. д-р Сашо Стојчев  
редовен професор, невропсихијатар,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

**Ментор:** проф. д-р Светлана Јовевска  
вонреден професор,  
121

**Членови на комисија за оценка и одбрана за докторска дисертација:**

**Интерен ментор:** проф. д-р Светлана Јовевска  
вонреден професор,  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Екстерен ментор:** проф. д-р Александар Ставридис  
редовен професор во пензија, уролог,  
Медицински факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

**Претседател:** проф. д-р Милка Здравковска  
редовен професор,  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член** проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска  
редовен професор,  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член** проф. д-р Оливер Станков  
вонреден професор,  
Медицински факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

**Научно поле:** Клиничка медицина

**Научна област:** Урологија

**Датум на одбрана:** \_\_\_\_\_

**Датум на промоција:** \_\_\_\_\_

Длабока и неизмерна благодарност на менторите на докторската дисертација, Проф. д-р Светлана Јовевска и Проф. д-р Александар Ставридис за несебичната посветеност и професионална академска поддршка во текот на целиот процес на нејзината изработка.

Благодарност до Деканот на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип, Проф д-р Милка Здравковска, и членовите на комисијата за рецензија и одбрана на докторската дисертација, Проф. д-р Емилија Јаневиќ – Ивановска и Проф. д-р Оливер Станков, кои со своите сугестии, насоки и несебична поддршка го зацврстија квалитетот во изработката на докторската дисертација.

Огромна благодарост за поддршката на Проф. д-р Сашо Стојчев, кој како член на комисијата за оценка на трудот со своите упатства и насоки даде несебичен придонес за текот на истражувањето и оценката на темата на докторската дисертација.

Благодарност до лекарскиот колегиум на Универзитетска клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје, како и до медицинскиот персонал на одделот за урологија, раководителот д-р Суад Абдиу и медицинските сестри од уролошката амбуланта, Маринела Доновска и Фериде Османи Ракипи за укажаната помош и поддршка, кои со сето свое срце, знаење и умеење го дадоа при реализацијата на истражувањето.

Од длабочината на срцето му благодарам на мојот сакан сопруг, проф. д-р. Александар Главинов, за несебичниот поттик и професионалност, кој ми беше столбот на поддршка при изработката на докторската дисертација.

Неизмерно им благодарам на моите родители, Прим. д-р Андреја и Снежана Софрониевски, затоа што со својата постојана поддршка придонесуваат за моите успеси во животот.

Оваа дисертација им ја посветувам на моите деца Виктор, Александра, Марко и Кристијан за да им биде пример дека кога се сака, со многу љубов од најблиските само небото е граница за успехот. Бескрајно им благодарам затоа што со нивната трпеливост и љубов и нивниот личен успех во тоа што го работат ме мотивираа да ја завршам докторската дисертација.

Со почит,  
**Маја Софрониевска Главинов**

Sofronievska Glavinov, M. (2020). "Correlation between the post 5ARI syndrome and dehydroepiandrosterone levels in patients with BPH". Knowledge International Journal. 38 (4) , 663-668.

Софрониевска Главинов, М., Јовевска, С., Кочубовски, М. (2019). „Појавата на пост 5АРИ синдром кај третман на бенигна простатична хиперплазија со 5 алфа1 редуктаза инхибитори“. МЕДИКУС 24 (1), 17-23.

Софрониевска Главинов, М., Јовевска, С., Кочубовски, М. (2019). „Квалитет на живот кај пациентите кои се на медикаментозен третман за бенигна простатична хиперплазија“. Архиви на јавното здравје, 11(1), 89-94.

Sofronievska Glavinov, M., Jovevska, S. (2019). "Prediction of adverse effects in patients with benign prostatic hyperplasia treated with 5 alpha reductase inhibitors". Balkan urologic congress, Ohrid.

Софрониевска М. (2018). „Позитивни ефекти од терапијата со дутастерид и појавата на пост 5АРИ синдром“. Симпозиум во рамките на 2-риот Македонски уролошки конгрес, ноември, 2018, Скопје.

Софрониевска Главинов, М. Јовевска, С. (2018). „Корелација на социјалниот статус на пациентите со бенигна простатична хиперплазија врз тежината на изразеност на симптомите на болеста“. Научна конференција, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

## Краток извадок

Несаканите ефекти од фармако терапијата со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори 5АРИ се предизвик во лекувањето на пациентите со бенигна хиперплазија на простатата БПХ заради ограниченоста во фармаколошките опции за третман и честата контраиндикација за хируршки третман на овие пациенти. Дополнително е и влошувањето на квалитетот на живот настанато од фармакотерапевтските опции. Целта на оваа проспективна контролирана студија беше да се оцени корелацијата на несаканите ефекти од употребата на 5АРИ кај пациентите со БПХ во рамките на пост 5АРИ синдромот и биохемиските промени кои допринесуваат за нивното појавување. Двесте и педесет (250) мажи на возраст од 45 до 70 години, со средно изразени симптоми на долен уринарен тракт заради БПХ беа анализирани во две групи: контролна група пациенти третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор и испитувана група третирана со комбинирана терапија со  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и 5АРИ (дутастерид). Тежината на симптомите на долниот уринарен тракт (СДУТ) беше утврдена врз основа на интернационалниот простата симптом збир (IPSS), појавата на еректилната дисфункција настаната заради несакано дејство од употребата на дутастерид беше евалуирана со користење на меѓународен индекс на еректилна функција (IIEF-5), а нарушувањето на расположението настанато заради несакано дејство од употребата на дутастерид беше проценето со користење на прашалник за самоевалуација на депресија, PhQ-9. Сите варијабли се евидентираа на почетокот на воведувањето на терапија, по 6 и по 12 месеци од започнувањето на истата. Истовремено се мереа и серумските вредности на тестостерон и дехидроепиандростерон сулфат. Резултатите ја потврдија хипотезата за постоење меѓусебна корелацијата помеѓу еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението кај 26 пациенти ( $p < 0,001$ ) и беше потврдена нивната зависност од серумските нивоа на тестостерон и дехидроепиандростерон сулфат кај пациентите во испитуваната група. Истовремено се потврдија и потхипотезите за влијанието на IPSS на еректилната функција и нарушувањата на расположението и корелацијата на пост 5АРИ синдромот со влошување на квалитетот на живот ( $p < 0,001$ ).

**Клучни зборови:** БПХ, 5АРИ, еректилна дисфункција, расположение, дехидроепиандростерон.

## **Abstract**

Adverse effects of pharmacotherapy are a challenge in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) due to the limited pharmacological treatment options and frequent contraindications for surgical treatment of these patients. Additional reason is the worsening of the quality of life caused by the pharmacotherapeutic options. The purpose of this prospective controlled study was to evaluate the correlation of the adverse effects of the use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in patients with BPH and the factors influencing their occurrence. Patients with symptoms of BPH were analyzed in two groups: a control group of patients treated with alpha-blocker only and an examined group treated with combination therapy with the alpha blocker and 5 alpha reductase inhibitor. Two hundred and fifty (250) males, from 45 to 70 years old, diagnosed with BPH participated in the study. The severity of lower urinary tract symptoms (LUTS) was determined on the basis of the prostate international symptom score (IPSS), the occurrence of erectile dysfunction was evaluated using an international index of erectile function (IEEF-5) and mood disturbance was assessed using a PhQ-9 inventory for depression self evaluation. All variables and indicators were recorded at the start of the therapy, after 6 and 12 months. At the same time, the serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate were measured. The results showed mutual correlation between the occurrence of erectile dysfunction and mood disorders in 26 patients, and their dependence on testosterone and dehydroepiandrosterone levels in patients in the investigated group ( $p < 0,001$ ). At the same time, the sub thesis about the impact of IPSS score on erectie function and mental health as well as the correlation between post 5ARI syndrome and deterioration of the quality of life have been confirmed ( $p < 0,001$ ).

**Key words:** BPH, 5ARI, erectile dysfunction, mood disturbance, testosterone, dehydroepiandrosterone.

## СОДРЖИНА

<b>Краток извадок.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>Вовед.....</b>	<b>7</b>
Структура на докторската дисертација .....	9
<b>I. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА .....</b>	<b>15</b>
<b>1. Анатомија, раст и биохемиски процеси поврзани со развој на простатата .....</b>	<b>15</b>
1.1. Улогата на андрогените во растот на простата.....	18
1.2. Улогата на андрогените во еректилната функција .....	24
1.3. Улогата на 5 $\alpha$ -редуктазите во стероидниот метаболизам.....	25
1.4. Улогата на 5 $\alpha$ -редуктазите во биосинтеза на невростероиди.....	29
1.5. Механизми на дејство на невростероидите .....	31
1.6. Биохемиски процеси и трансформација на тестостеронот и дихидротестостеронот .....	34
1.7. Улогата на дехидроепиандростерон во растот и развојот на простатата.....	35
1.8. Улогата на дехидроепиандростерон во еректилната функција .....	39
<b>2. Бенигна хиперплазија на простата.....</b>	<b>41</b>
2.1. Анатомски и хистолошки карактеристики на бенигна хиперплазија на простата .....	44
2.2. Патофизиологија на бенигна хиперплазија на простата.....	49
2.3. Симптоми на бенигна хиперплазија на простата .....	51
2.4. Рецептори и изоензими во регулација на зголемувањето на простатата.....	53
<b>3. Дијагноза на бенигна хиперплазија на простата.....</b>	<b>54</b>
3.1. Симптоми на долен уринарен тракт .....	54
3.2. Одредување на големината и волуменот на простатата .....	55
3.3. Простата-специфичен антиген .....	56
3.3.1. Биохемиска структура на простата специфичен антиген.....	57
3.4. Дополнителни анализи.....	59
3.5. Компликации од бенигна хиперплазија на простата .....	60
<b>4. Медикаментозен третман на бенигна хиперплазија на простата.....</b>	<b>61</b>



4.1. Терапија со $\alpha$ -адренергичните блокатори.....	63
4.1.1. Механизам на дејство на $\alpha$ -блокатори.....	63
4.2. Андрогена супресија со $5\alpha$ -редуктаза инхибитори.....	67
4.2.1. Терапија со финастерид.....	69
4.2.2. Терапија со дутастерид.....	71
4.3. Комбинирана медикаментозна терапија за бенигна хиперплазија на простата.....	72
<b>5. Несакани дејства на терапијата со <math>5\alpha</math>-редуктаза инхибитори и пост 5ARI синдром.....</b>	<b>73</b>
5.1. Еректилна дисфункција.....	77
5.2. Нарушувања на расположението - депресивни симптоми.....	80
<b>II. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....</b>	<b>82</b>
<b>1. Хипотези на трудот.....</b>	<b>84</b>
<b>2. Варијабли.....</b>	<b>84</b>
2.1. Независни варијабли.....	85
2.2. Зависни варијабли.....	86
2.2.1. Еректилната функција.....	86
2.2.2. Нарушување на расположението (депресивна состојба).....	86
2.2.3. Квалитет на живот.....	86
2.2.4. Серумско ниво на тотален тестостерон.....	87
2.2.5. Серумско ниво на дехидроепиандростерон сулфат.....	87
<b>III. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....</b>	<b>88</b>
<b>1. Селекција на пациенти за истражувањето.....</b>	<b>88</b>
1.1. Инклузиони критериуми.....	88
1.2. Ексклузиони критериуми.....	90
<b>2. Методи на истражувањето.....</b>	<b>91</b>
2.1. Метод на анализа на содржина.....	91
2.2. Дескриптивен метод.....	91
2.2.1. Индикатори.....	92
2.2.1.1. Прашалник за следење на тежината на симптомите на долен уринарен тракт заради бенигна хиперплазија на простата.....	93
2.2.1.2. Опис на квалитет на живот - осмо прашање според IPSS.....	93
2.2.1.3. IIEF-5 прашалник за еректилна функција.....	94
2.2.1.4. PHQ-9 прашалник за самопроцена на депресија.....	95

<b>3. Метод на компарација.....</b>	<b>96</b>
<b>4. Статистичка анализа.....</b>	<b>97</b>
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО .....</b>	<b>99</b>
<b>1. Дескриптивна анализа на варијаблите на почеток на истражувањето ..</b>	<b>99</b>
<b>2. Компаративна анализа – контролна група наспроти испитувана група</b>	<b>101</b>
2.1. Компаративна анализа на тежина на симптоми на долен уринарен тракт по групи .....	102
2.2. Компаративна анализа на еректилната функција по групи .....	105
2.3. Компаративна анализа на нарушување на расположението по групи ..	109
2.4. Компаративна анализа на квалитетот на живот по групи.....	111
2.5. Компаративна анализа на серумски вредности на тестостерон по контролни и испитувани групи.....	115
2.6. Компаративна анализа на серумски вредности на дехидроепиандростерон - сулфат по групи .....	118
<b>3. Корелациони анализи помеѓу варијаблите во двете групи во различни временски точки на истражувањето.....</b>	<b>122</b>
3.1. Корелација помеѓу еректилната функција и нарушување на расположението .....	122
3.2. Корелација помеѓу еректилната функција и серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат .....	123
3.3. Корелација помеѓу нарушувањето на расположението и серумски вредности на дехидроепиандростерон сулфат .....	125
3.4. Корелација помеѓу еректилната функција и серумски вредности на тестостерон .....	126
3.5. Корелација помеѓу нарушување на расположението и серумски вредности на тестостеронот.....	128
3.6. Корелација помеѓу тежината на изразеност на симптоми на долен уринарен тракт и еректилната функција .....	129
3.7. Корелација помеѓу тежината на симптомите на долен уринарен тракт и нарушување на расположението .....	130
3.8. Корелација помеѓу еректилната дисфункција и квалитетот на живот ...	131
3.9. Корелација помеѓу нарушување на расположението и квалитетот на живот .....	132
<b>4. Компаративна анализа помеѓу контролната група и подгрупите од испитуваната група и помеѓу подгрупите од испитуваната група еден наспроти испитуваната група два во двете контролни точки .....</b>	<b>133</b>

4.1. Компаративна анализа на тежината на симптомите на долен уринарен тракт помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи .....	134
4.2. Компаративна анализа на еректилната функција помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи .....	136
4.3. Компаративна анализа на нарушувањето на расположението помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи .....	138
4.4. Компаративна анализа на квалитетот на живот помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи .....	141
4.5. Компаративна анализа на серумските вредности на тестостерон помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи .....	145
4.6. Компаративна анализа на серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи.....	148
<b>5. Анализа на варијабли по групи во трите времиња .....</b>	<b>151</b>
5.1. Анализа на тежината на симптоми на долен уринарен тракт .....	151
5.2. Анализа на еректилна функција .....	152
5.3. Анализа на нарушување на расположението.....	153
5.4. Анализа на вредности на серумски тестостерон.....	154
5.5. Анализа на вредностите на серумски дехидроепиандростерон сулфат.....	156
5.6. Анализа на квалитет на живот .....	157
<b>V. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>159</b>
<b>VI. ЗАКЛУЧОК.....</b>	<b>175</b>
<b>VII. ДОДАТОК .....</b>	<b>179</b>
1. Меѓународен прашалник за бодување на БПХ, IPSS.....	179
2. Прашалник за квалитет на живот како резултат на уринарни симптоми..	180
3. Интернационален индекс за еректилна функција, IIEF-5 .....	181
4. Прашалник за самопроценка на депресијата, PhQ-9.....	182
Листа на кратенки .....	183
<b>КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>186</b>
Интернет страни .....	186
Целосна верзија на трудови во списанија .....	186
Поглавја од книга .....	205

## Вовед

Во докторската дисертација за прв пат е анализирана појавата на „пост 5АРИ синдром“ кој е дефиниран како синдром со симптоми кои вклучуваат еректилна дисфункција (ЕД), намалено либидо, анксиозност, афект и емоционална чувствителност кај пациентите кои се третирани со андрогени супресори односно 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори 5АРИ.

За прв пат синдромот кој ги опфаќа овие несакани ефекти е опишан во 2011 година и во почетокот на дефинирањето се однесувал само на пациентите третирани со мали дози финастерид (2 mg/ден) заради алопеција, заради што првобитно е наречен „пост финастерид синдром“.

Пошироката, всушност клучната примена на 5АРИ се однесува на фармако третманот на БПХ, што ја наметна и хипотезата дека кај пациентите третирани заради БПХ, каде медикаментозната терапија е со поголеми дози на финастерид (5 mg/ден) и дутастерид (0.5 mg/ден), можноста за појава на овој синдром е многу веројатна. Со оглед на тоа што синдромот се однесува не само на финастеридот туку и на дутастеридот, посоодветен термин е пост 5АРИ синдром, со цел да бидат опфатени несаканите ефекти при употребата на двата лека.

Несаканите ефекти опфатени во рамките на овој синдром имаат значително влијание и врз квалитетот на живот, заради што е потребна длабока и сериозна анализа на појавата на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ. Досегашните истражувања кои се однесуваат на поврзаноста на симптомите на еректилната дисфункција и нарушување на расположението (депресија) во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите кои страдаат од БПХ се сеуште оскудни.

Заради малиот број на клинички студии на оваа тема, се изнудува потребата од повеќе клинички анализи за поврзаноста на овие симптоми како меѓу себе во рамките на пост 5АРИ синдромот, така и со останатите симптоми и показатели на прогресијата на бенигната простатична хиперплазија.

Истовремено појавувањето на пост 5АРИ синдромот само кај некои пациенти кои се на терапија со 5АРИ, го наметна прашањето која е причината за појава на овие несакани ефекти само кај одреден број пациенти, што беше и главниот мотив за ова истражување преточено во докторската дисертација.

Во докторската дисертација предмет на истражување е меѓусебното влијание на несаканите ефекти од терапијата со андрогени супресори, 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори (5АРИ), односно дутастеруд, но истовремено со осврт и на биохемиските процеси на конверзија на стероидите во организмот на пациентите кои би можеле да бидат причина за настанување на овие несакани ефекти.

Целта на докторската дисертација е да се одреди меѓусебното влијание на несаканите ефекти од медикаментозниот третман со 5АРИ односно еректилната функција и појавата на промени во расположението (депресивни симптоми). Појдовна и крајна точка во истражувањето е влијанието на овие несакани ефекти врз квалитетот на живот на пациентите со бенигна хиперплазија на простата (БПХ), што е особено важно при донесувањето на одлуката дали терапијата со овие медикаменти ќе се продолжи или ќе претрпи некоја измена.

**Главната хипотеза** во докторската дисертација е дека постои меѓусебно влијание на еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението во рамките на пост 5АРИ синдромот.

**Прва подхипотеза** во докторската дисертација е дека причина за настанување на пост 5АРИ синдромот се намалените вредности на прохормонот дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) кај пациентите со БПХ, кој е единствен стероид на кој 5 $\alpha$ -редуктазата не му делува и не учествува во негова биоконверзија што го исклучува и дејството на 5АРИ врз неговата улога во организмот.

**Втората подхипотеза** во докторската дисертација се однесува на тоа дека посилено изразените симптоми на долен уринарен тракт влијаат на појавата на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ.

**Третата подхипотеза** во докторската дисертација се однесува на квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се третираат со 5АРИ која опфаќа дека појавата на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ или пост 5АРИ синдромот влијае на намалувањето на квалитетот на живот на пациентите со БПХ. Докторската дисертација е контролирана проспективна студија, спроведена на 250 пациенти со симптоми за БПХ, на возраст од 45-70 години кои за прв пат се јавуваат на преглед кај уролог и им се препишува медикаментозна терапија за БПХ.

Сите параметри беа внесени во базата на податоци, од каде во следната фаза беа обработени. Резултатите во докторската дисертација се прикажани со табели и графикони и дескриптивно детално се објаснети.

### **Структура на докторската дисертација**

Презентираниот материјал во докторската дисертација е структуриран од повеќе поглавја во кои логично и композициски се прикажани реализираните активности при изработка на докторската дисертација.

Докторската дисертација ги содржи следните целини:

- ⇒ краток извадок на македонски и abstract на англиски јазик;
- ⇒ вовед;
- ⇒ преглед на литературата;
- ⇒ цел на истражувањето;
- ⇒ материјали и методи на истражувачката работа;
- ⇒ резултати од истражувањето;
- ⇒ дискусија;
- ⇒ заклучок;
- ⇒ прилози (прашалници, користени кратенки и речник) и
- ⇒ користена литература.

**Воведот** дава краток осврт за мотивите и пристапот на изработка на докторската дисертација. Во продолжение на тоа, се дефинираат основните поими на истражувањето кои ја претставуваат концептуалната база на истражувањето, по што се прикажуваат очекуваните резултати од истражувањето, поврзани со појавата на несакани ефекти од терапијата со 5АРИ.

**Првиот дел** од докторската дисертација се однесува на анализа на литературата која ја опфаќа тематиката обработена во докторската дисертација. За таа цел анализирани се абстракти и целосни трудови од базата PubMed, web интернет и и поглавја од книги, сите на англиски јазик.

**Првото поглавје** од првиот дел се однесува на ембриологијата, растот, анатомијата и физиологијата на простатата, како и сите биохемиски процеси на создавање и трансформација на стероидите и улогата на тестостеронот, дехидроепиандростеронот и невростероидите со сите нивни биолошки улоги и активности.

Исто така опфатена е и улогата на ензимите 5 $\alpha$ -редуктаза тип еден и тип два во овие биохемиски процеси.

Второто поглавје од првиот дел се однесува на етиологијата, епидемиологијата и еволуцијата на бенигната простатична хиперплазија, симптомите, патофизиологијата и анатомските промени кои ги подразбира овој ентитет, како и улогата на рецепторите и изоензимите во настанувањето и прогресијата на болеста.

Третото поглавје од првиот дел се однесува на дијагностиката на БПХ. Тука се опфатени простата специфичниот антиген (PSA), неговите карактеристики, серумски вредности и состојби кои доведуваат до негово покачување. Истовремено е даден осврт на одредувањето на волуменот на простатата со ехосонографија и употреба на соодветна формула за елипсовидно тело, како и улогата на дигиторекталниот преглед на простата.

Детално е објаснет меѓународниот прашалник за евалуација на симптоми на долен уринарен тракт причинети од БПХ односно International Prostate Symptom Score (IPSS) прашалникот. На крајот на поглавјето обработени се и евентуалните компликации од нетретираната БПХ.

Четвртото поглавје од првиот дел се однесува на медикаментозниот третман на БПХ.

Ова поглавје содржи три подпоглавја кои се однесуваат на терапијата со  $\alpha$ -блокатори, терапија со 5АРИ и комбинирана терапија. Во него детално се објаснети типовите на лекови и механизмите на нивното делување со акцент на 5 $\alpha$ -редуктаза инхибиторите.

Петтото поглавје од првиот дел се однесува на еректилната дисфункција и нарушувањето на расположението, механизмите на нивно настанување и поврзаноста со биохемиските трансформации на стероидите во организмот. Детално е опишан пост 5АРИ синдромот, времето на неговото објавување и најновите податоци од литературата кои се однесуваат на ова прашање.

Вториот дел од докторската дисертација се однесува на целите и методите на истражувањето. Целите во ова истражување се од два вида:

- ⇒ *научните цели*, кои се состојат во научна анализа и дескрипција на пост 5АРИ синдромот, поврзаноста на еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението во рамките на истиот;

⇒ *практичните цели*, кои се состојат во давање придонес на научните сознанија во клиничката пракса за причините за настанување на овие несакани ефекти и можните предикциони параметри и вредности кои би се користеле во клиничката уролошка пракса за да се детерминира профилот на пациентите кои би пројавиле пост 5АРИ синдром, со што би се овозможило истиот да се пресретне и одбегне.

Првото поглавје од вториот дел на докторската дисертација се однесува на хипотезите на истражувањето (една општа и три посебни хипотези), според кои се постулира дека:

Постои меѓусебна корелација и билатерална повратна спрега помеѓу еректилната дисфункција и појавата на нарушувања на расположението (депресивни симптоми) кај пациентите кои се на терапија со 5АРИ во рамките на пост 5АРИ синдромот. Причините за нивното настанување лежат во ниските вредности на дехидроепиандростеронот кај овие пациенти кај кои истовремено и јачината на изразеност на симптомите на долниот уринарен тракт дополнително ја потенцира еректилната дисфункција и нарушеното расположение, што сè заедно го влошува квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се на терапија со 5АРИ.

Второто поглавје од вториот дел на докторската дисертација се однесува на варијаблите во истражувањето. Првото подпоглавје се однесува на објаснувањето за испитуваните варијабли кои опфаќаат возраст на пациентите и тип на фармакотерапија за БПХ за која се третираат. Второто подпоглавје од второто поглавје се однесува на објаснување на испитуваните варијабли кои ги опфаќаат:

- ⇒ тежината на симптомите на долен уринарен тракт;
- ⇒ еректилната дисфункција;
- ⇒ нарушувањата на расположението;
- ⇒ квалитетот на животи серумските вредности на тестостерон и
- ⇒ дехидроепиандростерон сулфат.

Третото поглавје од вториот дел на докторската дисертација се однесува на објаснување на индикаторите на истражувањето односно трите прашалници користени во текот на истото:

- ⇒ IPSS прашалникот за тежината на изразеност на симптомите на долен уринарен тракт;



- ⇒ IIEF-5 прашалникот за брза квантификација на еректилната функција и
- ⇒ PhQ-9 скала за самоевалуација на квалитетот на здравјето и депресивни состојби.

**Третиот дел** од докторската дисертација се однесува на методологијата и материјалот за изработка на ова истражување. Спроведено е контролирано компаративно истражување и анализа на пациентите со БПХ кои се на различни типови на медикаментозен третман за БПХ по случаен избор распределени во две групи:

- ⇒ контролна група на пациенти со симптоми и дијагноза на БПХ лекувани само со  $\alpha$ -блокатор (тамсулозин) и
- ⇒ испитувана група на пациенти со симптоми и клинички знаци за БПХ кои се лекуваат со  $\alpha$ -блокатор (тамсулозин) и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор (дутастерид).

Истражувачките процедури се во согласност со етичките стандарди и Хелсиншкиот Декларација од 1975 година, ревидирана во Сеул во 2008 година.

За ова истражување добиена е согласност од стручниот колегиум на Универзитетската клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје, а согласноста за истражувањето е потпишано од Директорот на Универзитетската клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје каде ова истражување се спроведе. Согласноста за истражувањето е заведена под број 02-4059/1 од 10.12.2018 година.

Исто така пациентите вклучени во ова истражување потпишаа информирана согласност за нивно вклучување во истражувањето.

**Првото поглавје** од третиот дел на докторската дисертација се однесува на објаснување на селекцијата на пациентите вклучени во истражувањето.

Пациентите вклучени во истражувањето се на возраст од 45 до 70 години со клиничка дијагноза на БПХ, средно до тешко изразени СДУТ (IPSS поголем од 12 поени), волумен на простата од (40 до 65 ml) измерен со трансабдоминален ултразвук и примена на соодветна формула за волумен на елипсовидно тело и вкупен PSA помал од (4 ng/ml).

Други инклузионни критериуми во истражувањето беа:

- ⇒ IIEF-5 еднаков или поголем од 22 и
- ⇒ PhQ-9 еднаков или помал од 4.

Во критериуми за исклучување беа опфатени:

- ⇒ терапија за БПХ во претходните 12 месеци;
- ⇒ дијагностицирани невропатии;
- ⇒ дијабесет мелитус;
- ⇒ транзиторна исхемична атака;
- ⇒ пациенти кои се на терапија со вазоактивни агенси;
- ⇒ пациенти со историја на претходно третирани психози и депресији;
- ⇒ пациентите со карцином на простата;
- ⇒ пациенти со акутно воспаление на простата
- ⇒ пациенти кај кои како несакан ефект од терапијата со 5АРИ се јавува гинекомастијата и
- ⇒ пациенти кои се на терапија со било кој од лековите со кои дутатстеридот може да има умерена интеракција (carbamazepine, cimetidine, clarithromycin, erythromycin, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, rifabutin, rifampin, кантарион).

Второто поглавје на третиот дел од докторската дисертација се однесува на методолошката рамка на ова истражување која ја сочинуваат општите научни методи кои го определуваат карактерот на истражувањето. Методолошкиот пристап на ова истражување се состои од неколку постапки и тоа:

- ⇒ анализа на содржина;
- ⇒ дескриптивен метод;
- ⇒ компаративен метод и
- ⇒ метод на статистичка анализа.

Четвртиот дел од докторската дисертација се однесува на резултатите од истражувањето и опфаќа:

- ⇒ дескриптивна анализа на варијабли;
- ⇒ компаративна анализа на испитуваните варијабли;
- ⇒ корелациони анализи помеѓу варијаблите;
- ⇒ компаративна анализа на варијаблите во издвоените подгрупи и
- ⇒ анализа на варијаблите по групи во трите временски точки.

Петтиот дел од докторската дисертација се однесува на дискусија, во која резултатите добиени во текот на ова истражување се анализираат и споредуваат со слични истражувања во литературата.

Сумирано податоците од голем број клинички студии јасно покажаа дека кај некои пациенти, по третманот со 5АРИ се јавуваат несакани дејства како еректилна дисфункција и нарушувања на расположението.

Овие несакани ефекти може да не се значајни во сеопфатноста на студиите, но за индивидуалниот пациент со БПХ ова е сериозна загуба на квалитетот на животот и треба да се направи сериозен индивидуален пристап пред да започне со терапија со овој тип на лекови.

Откако се направи преглед на литературата поврзана со ова истражување и изработка на теоретскиот дел, следеше фаза на изведување заклучоци и предлог мерки за понатамошно пресретнување и/или постапување во случај на појава на 5АРИ кај пациентите со БПХ.

**Шестиот дел** на докторската дисертација изнесени се генералните заклучоци од истражувањето. Преку компаративно-индуктивниот метод на проучување на конкретните случаи се дојде до научен заклучок со кој се потврдуваат поставените тези.

Очекувани резултати во истражувањето беа дека преваленцата на депресивните симптоми кај пациентите со БПХ е во корелација со еректилната дисфункција, тежината на СДУТ и фармакотерапијата за БПХ. Претпоставена причина за настанувањето на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ беа иницијално ниските вредности на DHEA кај пациентите со БПХ. Од ова истражување се очекуваше да се утврдат причините за намалувањето на квалитетот на живот кај пациентите со БПХ, како заради симптомите од болеста, така и заради несаканите ефекти од медикаментозната терапија за третман на болеста.

Со добивање на одговорот за причината и детерминирање на профилот на пациенти кои би можеле да развијат 5АРИ синдром се овозможува да бидат дадени насоки како понатаму да се избегнат овие несакани ефекти или доколку се појават на кој начин да бидат третирани за што побрзо да се овозможи нормален сексуален живот, психолошка стабилност и подигање на квалитот на живот на пациентите со бенигна простатична хиперплазија кои се третираат со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори.

Практичната вредност на докторската дисертација се огледува во препораките изведени од ова истражување. Придонесот на истражувањето има значење во областа на клиничката уролошка пракса и јавното здравје.

## I. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

### 1. Анатомија, раст и биохемиски процеси поврзани со развој на простатата

Простатата е машка полова жлезда, локализирана дистално од вратот на мочниот меур во малата карлица. Има големина и облик на костен со просечна тежина од 20 грама. Низ неа поминува уретрата т.н простатичен дел на уретра (слика 1).

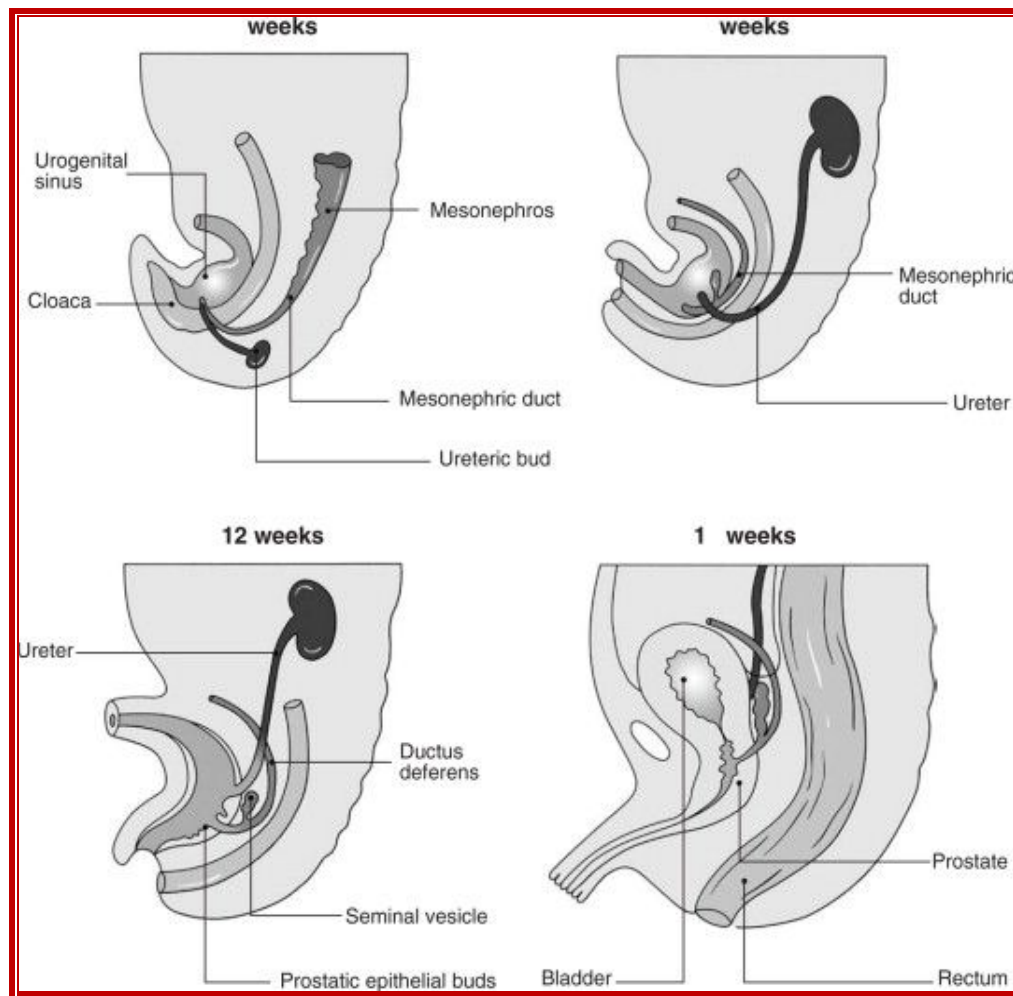


Слика 1. Анатомската поставеност на простатата во малата карлица  
Figure 1. The anatomical position of the prostate in the small pelvis

Простатата е дериват на примитивниот ендодерм (цревна цевка). Регионалната дифузија на примитивната цревна туба е проследена со пупење на каудалниот крај што создава клоака. Клоаката, латински термин што значи „канализација“, е излез од уринарниот и цревниот тракт и претставува целосно диференцирана состојба кај птиците, влечугите, водоземците, торбарите и монотермите. Меѓутоа, кај плаценталните цицачи во текот на ембриогенезата, клоаката е поделена со уроректалниот септум за да се создадат одделни уринарни и дигестивни деривациони места. Вентралниот уринарен оддел се нарекува примитивен урогенитален синус, кој понатаму се диференцира во мочен меур на кранијалниот крај и уретрата на неговиот каудален завршеток (Shapiro, 1990).

Простатата се развива каудално од вратот на мочниот меур со пролиферацијата на епителните пупки кои се протегаат надвор од урогениталниот синусен епител.

Простатичната пупка врши инвазија на стереотипни локации како модел на идниот развој на различни лобуси на простата кај глодарите и човекот. Овие локации се подготвуваат за инвазија на епителијалната пупка со „мезенхимална кондензација“, процес во кој мезенхимални клетки (клетки кои сочинуваат лабаво сврзно ткиво кое ќе се разликува во стромалните елементи) од уrogenиталните синус ќе станат компактно спакувани заедно. Оваа кондензација се јавува и кај мажите и кај жените и затоа е андроген независна (Thomson, 2008) (слика 2).

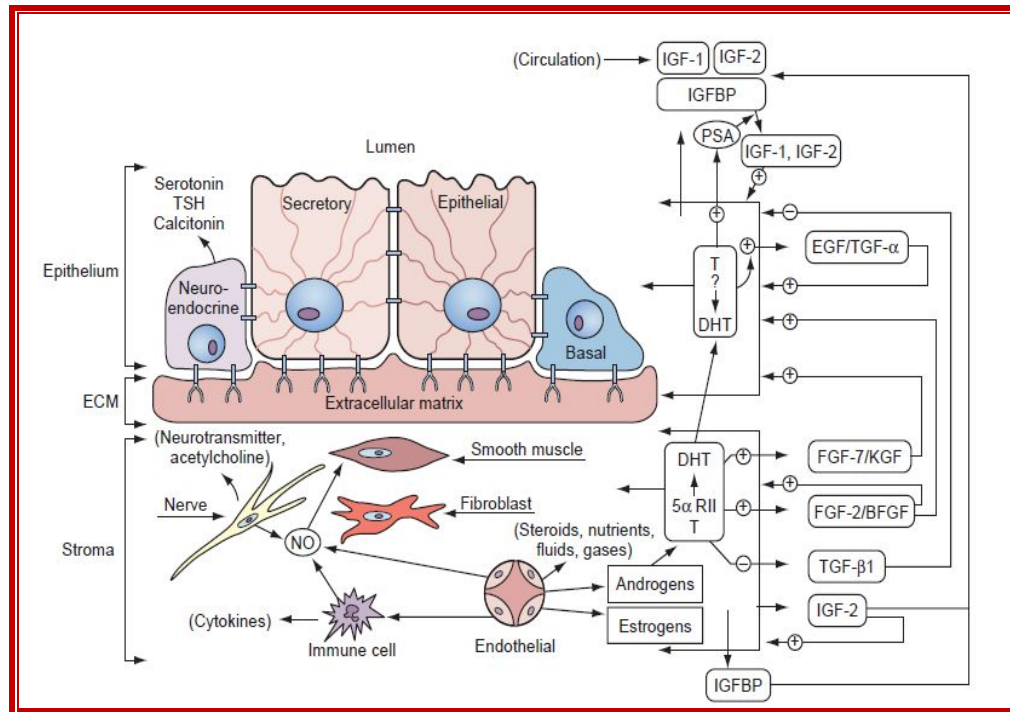


Слика 2. Ембрионален развој на простатата  
Figure 2. Embryonic development of the prostate

Во хуманата популација, половата диференцијација се јавува во текот на 10-та недела од феталниот развој. Важно е да се напомене дека изложеноста на андрогени е неопходна за да се овозможи диференцијација на простатичниот раст кај ембрионот (Cunha et al., 1987; Schaeffer et al, 2008).

Во текот на развојот епителното пупење е строго зависно од андрогените и ги претставува првите настани во развојот на простатата. Развојот на простатата бара сложени епително-мезенхимални интеракции.

Простатичните пупки првично растат како цврсти епителијални тубули кои потоа се разгрануваат и канализираат како дел од софистицираната програма на морфогенезата за разгранување (Sugimura et al, 1986) (слика 3).



Слика 3. Епително-мезенхимални интеракции во ембриолошкиот развој на простата

Figure 3. Epithelial-mesenchymal interreactions during the embryological development of the prostate

Откако понатаму растот на простатата и хомеостазата продолжуваат да бидат андроген зависни во текот на животот, оваа потреба продолжува да биде индиректна, преку мезенхимална или стромална андроген-рецепторска сигнализација (Gerald et al, 1987).

Постојат повеќе нивоа на регулирање на растот на простатата, што вклучуваат акција на стероидните хормони, факторите за раст и директна интерклеточна комуникација и интеракции со екстрацелуларниот матрикс (Getzenberg, 1990).

Овие интерактивни видови на контрола на растот се постигнуваат преку неколку генерализирани системи, како што се:

1. Ендокрини фактори или сигнали со долг дострел кои пристигнуваат во простатата преку серумски транспорт, а се секретираат во далечни органи; ендокрините фактори вклучуваат серумски стероидни хормони односно тестостеронот и естрогените и серумските пептид хормони како што се пролактин и гонадотропини;

2. Невроендокрини сигнали кои потекнуваат од невралната стимулација, како 5-хидрокситриптамин (серотонин), ацетилхолин, и норадреналин;

3. Паракрини фактори или растворливи фактори на раст на ткивото кои го стимулираат или го инхибираат растот, кои делуваат на потесно ниво помеѓу соседните клетки во простатичното ткиво (FGFs, фибробластни фактори на раст);

4. Автокрини фактори кои се произведуваат и ослободуваат од клетката, а потоа се хранат со надворешни мембрански рецептори на истата клетка за да го регулираат сопствениот раст или функција; на пример, фактор на автокрин мотилитет.

5. Интракрини фактори кои функционираат како автокрини фактори, но работат внатре во клетката.

6. Екстрацелуларни матриксни фактори кои се нерастворливи фактори во ткивниот матрикс кои преку адхезивните молекули на базалната мембрана се врзуваат и учествуваат во цитоскелетната организација заедно со компоненти од екстраклеточниот матрикс како што се на пример, гликозаминогликаните, како хепаран сулфат.

7. Интерклеточни интеракции на епителните или стромалните клетки кои се случуваат преку тесни мембрански конекции на интрамембранските протеини како што е на пример, Е-кадхерин кој ги спојува соседните клетки.

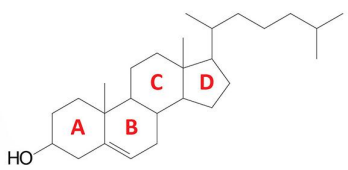
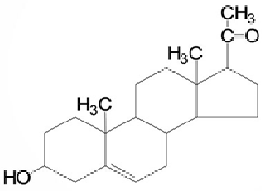
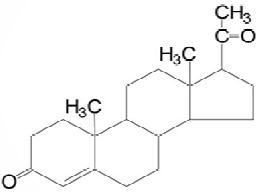
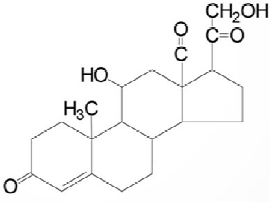
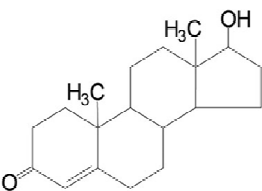
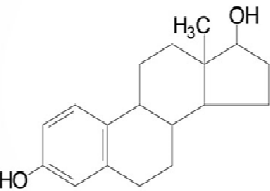
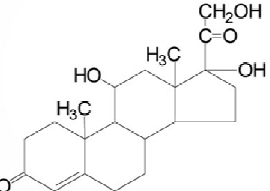
Од овие седум системи за контрола на растот на простатата, најважен е ендокриниот ефект на андрогените стероиди, како што е тестостеронот (TST), преку промени во нивоата на тестостерон во серумот и конверзија во дихидротестостерон (DHT).

### **1.1. Улогата на андрогените во растот на простата**

Андрогените стероиди потекнуваат од холестеролот. Холестеролот има важна улога во организмот како прекурзор на стероидните хормони, жолчните киселини и витаминот Д (табела 1).

Табела 1. Хормони синтетизирани од холестерол

Table 1. Cholesterol-synthesized hormones

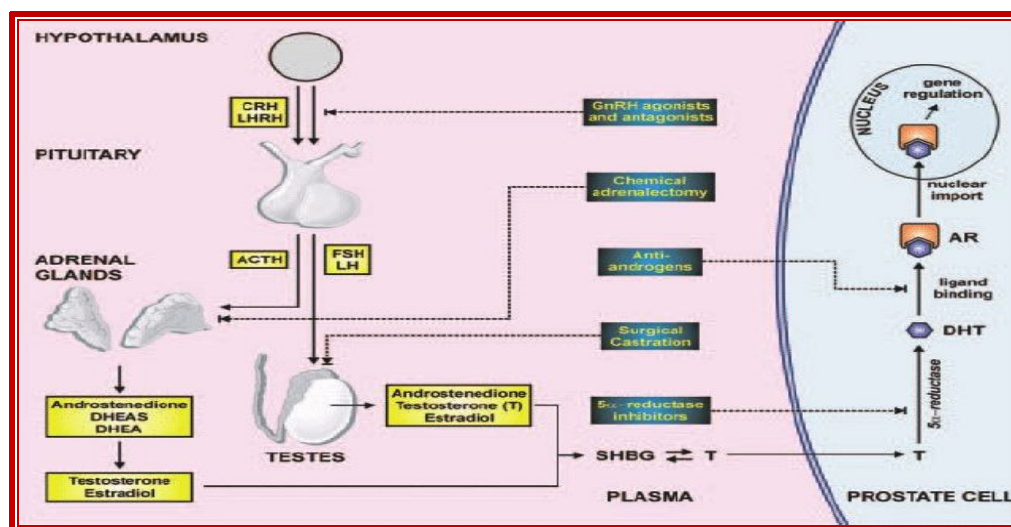
	<p><b>Холестерол /</b> <b>Cholesterol</b></p>
	<p><b>Прегненолон:</b> продуциран директно од холестерол / <b>Pregnenolone:</b> synthesized directly from cholesterol</p>
	<p><b>Прогестерон:</b> продуциран од прегненолон / <b>Progesterone:</b> produced by pregnenolone</p>
	<p><b>Алдостерон:</b> продуциран од кортикостерон / <b>Aldosterone:</b> produced by corticosterone</p>
	<p><b>Тестостерон:</b> продуциран од прогестерон / <b>Testosterone:</b> produced by progesterone</p>
	<p><b>Естрадиол:</b> продуциран од андростенедион / <b>Estradiol:</b> produced by androstenedione</p>
	<p><b>Кортизол:</b> продуциран од прогестерон / <b>Cortisol:</b> synthesized from progesterone</p>



Тестостеронот со посредство на ензимот 5 $\alpha$ -редуктаза (5AR) се конвертира во дихидротестостерон (DHT) или со посредство на ензимот ароматаза се конвертира во естрогени. Понатаму двата процеси се иреверзибилни односно естрогените и DHT не можат да се конвертираат во тестостерон (Bruchovsky, 1968).

Кај нормалната машка единка, главниот циркулирачки серумски андроген е тестостерон, кој потекнува речиси исклучиво (приближно 95%) од тестисите, а само мал дел потекнува од надбубрежните жлезди. Во тестисите, Leydig-овите клетки се стимулирани од страна на гонадотропините (првенствено лутеинизирачкиот хормон) за да се стимулира синтезата на тестостерон од холестерол. Концентрацијата на тестостерон во сперматичната вена е 40-50  $\mu\text{g/dL}$ , или приближно 75 пати повеќе од нивото на тестостерон во периферниот венски серум, што е во просек 600 ng/dl, во зависност од возраста (Hammond, 1978).

Хипоталамусот ослободува мал полипептид со 10 остатоци (декапептид), наречен хормон за ослободување на лутеинизирачки хормон (LHRH), кој исто така се нарекува гонадотропин-ослободувачки хормон (GnRH). Под стимулација на LHRH хипофизата ослободува лутеинизирачки хормон (LH), кој се транспортира до тестисите и дејствува директно на Leydig клетките за да се стимулира „*de novo*“ стероидната синтеза и ослободување на тестостеронот, главниот серумски андроген (Horton et al, 1976) (сл. 4).



Слика 4: Влијание на хормоналната оска врз развојот на простатата  
Figure 4: Influence of the hormonal axis in prostate growth

Естрогенот предизвикува негативни повратни информации за ослободувањето на LH што го намалува серумскиот сигнал за производство на тестикларен тестостерон. Затоа, естрогенот делува како ефективна „хемиска кастрација“ (Kempinas et al., 1995).

Плазма протеините кои ги врзуваат стероидите вклучуваат:

- ⇒ хуман серумски албумин;
- ⇒ глобулин кој го врзува половиот хормон (SSBG или SHBG);
- ⇒ кортикостероид-врзувачки глобулин (транскортин);
- ⇒ прогестерон-врзувачки глобулин и
- ⇒  $\alpha$ -киселински гликопротеин во помала мера.

Во нормални услови, вкупната количина на тестостерон врзана за глобулин и  $\alpha$ -гликопротеин е номинална и обично се занемарува (Holterhus et al., 2002).

Регулирањето на количината на слободен тестостерон е значајна физиолошка варијабла и варира во различни состојби. Врзаноста на тестостеронот зависи од два фактори:

- ⇒ афинитетот на врзување на специфичниот протеин и
- ⇒ капацитетот за потенцијално врзување, кога целиот носечки протеин е заситен со врзан стероид односно капацитетот е контролиран од количеството на врзувачки протеин во плазмата.

Серумскиот албумин има релативно низок афинитет за тестостерон, но со оглед на изобилството, тој има висок капацитет. Спротивно на тоа, глобулинот за врзување на полови хормони (SHBG) има висок афинитет за стероидите, но протеинот е присутен во релативно ниски концентрации.

Сепак, плазматската концентрација на секој врзувачки протеин ја надминува моларноста на плазмата за вкупната концентрација на тестостерон (Lesnicki, 1972).

Кај возрасен маж, 57% од тестостеронот во плазмата е врзан за SHBG, а 40% е врзан за серумски албумин. Помалку од 1% е врзан за кортикостероид-врзувачки глобулин, а само 2% од вкупниот тестостерон е слободен. Нормалното плазматско ниво на слободен тестостерон е  $12.1 \pm 3.7$  ng/dL или 0.42 nM, овој не-протеински врзан „слободен тестостерон“ е биолошки достапен за дифузија во сексуалните ткива и е метаболизиран во клетките на црниот дроб (Vermeulen, 1973).

Врзувањето на андрогенот е динамичка рамнотежа помеѓу различните протеини во серумот. Администрацијата на тестостерон ги намалува нивоата на SHBG во плазмата, додека естрогенската терапија ги стимулира нивоата на SHBG (Forest et al, 1968, Vermeulen et al, 1969, Burton and Westphal, 1972).

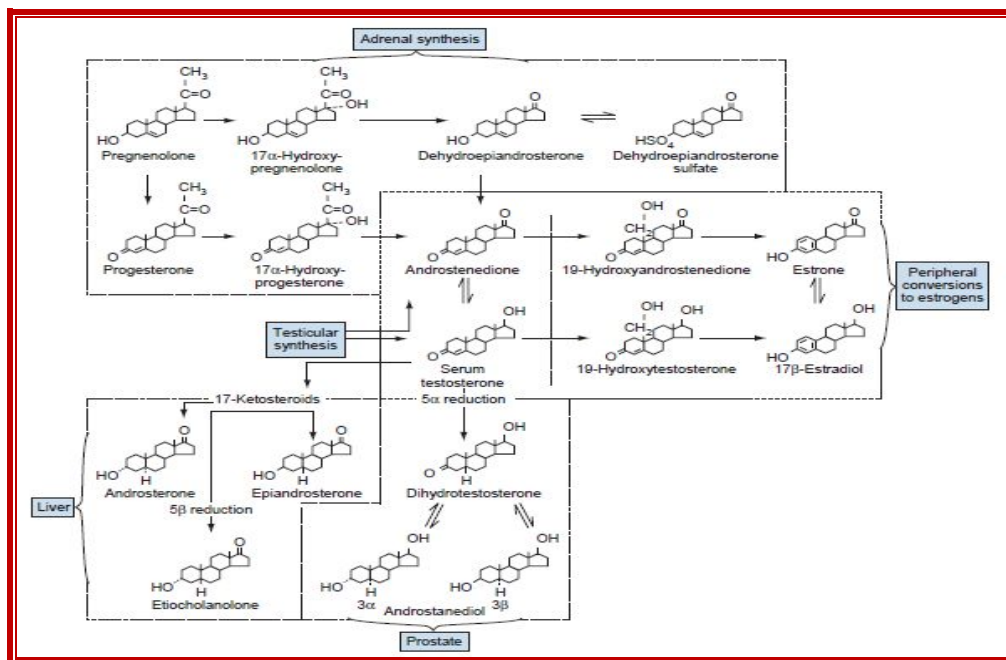
Естрогенот, исто така, се натпреварува со тестостеронот за врзување за SHBG, но естрогенот има само една третина од афинитетот на врзувањето на тестостеронот. Затоа, администрацијата на мали количини на естроген ја зголемува вкупната концентрација на SHBG, а тоа ефективно го зголемува врзувањето на тестостеронот и со тоа ја намалува концентрацијата на слободниот тестостерон во плазмата. Со оглед на тоа што само слободниот тестостерон е биолошки активен, врзувањето на тестостерон за плазма протеините го инхибира внесот на тестостерон во простатата (Lesnicki, 1972).

Вкупниот тестостерон кој влегува во плазмата се нарекува брзина на производство на тестостерон и изнесува 6 до 7 mg/ден кај човекот. Другите стероиди, како што е андростендион од надбубрежните жлезди, може да се конвертираат со периферниот метаболизам во тестостерон, но тие сочинуваат помалку од 5% од вкупното производство на плазма тестостерон. Бидејќи помалку од 5% од вкупниот тестостерон е присутен во слободна форма, не се препорачува посебно мерење на врзаниот и слободен тестостерон и воопштено се мери само вкупниот тестостерон. Серумското ниво на тестостерон не е исклучиво поврзано со возраста од 25 до 70 години, иако постепено се намалува на просечно 500 ng/dL по 70-годишна возраст (Hammond, 1978).

Концентрациите на тестостерон во плазмата може да се разликуваат секој ден и може да ги одразуваат и епизодните и дневните варијации во стапката на продукција на хормонот. Поради овие причини, серумските мерења на тестостеронот треба да се прават само наутро, бидејќи доцните попладневни мерења може да ги намалат вредностите за 25% (Brambilla et al, 2009).

Мора да се има предвид дека иако тестостеронот е примарен плазматски андроген кој го индуцира растот на простатата и другите сексуални карактеристики, тој функционира како прохормон така што активната форма на андрогенот во простатата не е тестостерон, туку дихидротестостерон.

Конверзијата на тестостерон во DHT вклучува намалување на двојната врска во прстенот А на тестостерон преку ензимското дејство на ензимот 5 $\alpha$ -редуктаза (Farnsworth, 1968) (слика 5).



Слика 5. Биохемиски механизми на конверзија на стероидите  
Figure 5. Biochemical mechanism of steroid conversion

Концентрацијата на DHT во плазмата кај нормални мажи е ниска, 56  $\pm$  20 ng/dL, во споредба со тестостерон, кој има 11 пати поголема концентрација.

Накратко, иако DHT е потентен андроген (два до 10 пати попотентен во однос на тестостерон), неговата ниска плазматска концентрација и тесното врзување за плазма протеините ја намалуваат неговата директна важност како циркулирачки андроген кој влијае на растот на простатата и семените везикули. Дихидротестостеронот е главната форма на андроген што се наоѓа во простатата (5 ng/g ткиво) и таму неговата концентрација е петкратно повисока од тестостеронот (Gooren, 2008).

Во простатата, DHT се врзува за андрогените рецептори (AR) и ги активира со цел регулирање на различни клеточни процеси. Имено, DHT станува главен андроген кој ги регулира клеточниот раст, диференцијација и секундарните функции во простатата. Индивидуалните вредности може да варираат со возраста, времето во денот, лековите, стресот и промените во животната средина (Bruchovsky & Wilson, 1968).

Андрогените, естрогените и надбубрежните стероиди имаат силни ефекти врз различни клетки и ткива во телото кои можат да варираат со развојот и возраста.

Тие се разликуваат од ембрионалниот развој до пубертетот исто како и во одржувањето и стареењето на возрасните. Затоа андрогената аблација или андрогените третмани имаат широк спектар на физиолошки ефекти кои заслужуваат внимание. Адреналната жлезда секретира слаб андроген, андростендион, кој не е доволен значително да го стимулира растот на нормалната простата (Hagstrom et al. 1992).

Слично на тестостеронот во серумот, андростенедионот може да подлегне на ароматизација и конверзија во естрогени. Хиперпродукцијата на андростендион, која што се јавува во одредени форми на конгенитална адренална хиперплазија, може да го стимулира растот на простатата; сепак, повторно, улогата на нормалните циркулирачки надбубрежни андрогени во регулирањето на растот на простатата е многу мала (Stewart , 2002).

### **1.2. Улогата на андрогените во еректилната функција**

Улогата на андрогените во еректилната функција кај мажите е контроверзна. Примарниот или секундарниот хипогонадизам се смета за клучен во патофизиологијата на еректилната дисфункција (ЕД) (Korenman et al, 1990; Aversa et al, 2004; Yassin and Saad, 2007).

Андрогените вршат геномски ефекти, на пример, со стимулирање на експресијата на невронската изоформа на азот оксид синтетазата (NOs) (Reilly et al, 1997; Park et al, 1999).

Освен ова, тие исто така вршат и негеномски ефекти, преку релаксирање на мазната мускулатура на коронарните артерии, аортата и другите артерии (Yue et al, 1995; Deenadayalu et al, 2001).

Критериумите што се потребни за негеномски ефекти вклучуваат брз почеток на дејство за неколку секунди или минути, ефекти предизвикани од андрогени кои не влегуваат во цитосол.

Значајно е дека андрогените дејства поврзани со негеномните ефекти не се блокирани од инхибитори на андрогениот рецептор или од инхибитори на транскрипција (Yue et al, 1995; Deenadayalu et al, 2001).

Тестостеронот и DHT, зависно од дозата, ја менуваат тензијата предизвикана од норадреналинот на кавернозните артерии и мускулните влакна во кавернозните тела, што укажува на неговото клиничко значење и го поддржува концептот на нивоа на потребен праг за присуство на овие стероиди (Waldkirch et al., 2008).

Тестостеронот е важен за модулирање на централното и периферното регулирање на ЕД. Еректилната функција зависи од нормалната анатомија на пенисот и функционалниот венооклузивен механизам, што подразбира интегритет на структурните и клеточните компоненти. Докажано е дека супресијата на тестостерон предизвикува апоптоза на клетките од кавернозните и спонгиозните ткива, што може да се спречи со администрација на андроген (Podlasek et al, 2005).

Мазните мускули се витална компонента на анатомијата на пенисот и критична структура за тумесценција. Користејќи модел на стаорец, научниците утврдиле дека експерименталната кастрација предизвикала значително намалување на трабекуларната мазна мускулатура и значително зголемување на таложее на сврзното ткиво со истовремено губење на еректилната функција, што укажува дека тестостеронот е од витално значење за интегритетот на мазните мускули (Traish et al, 2003).

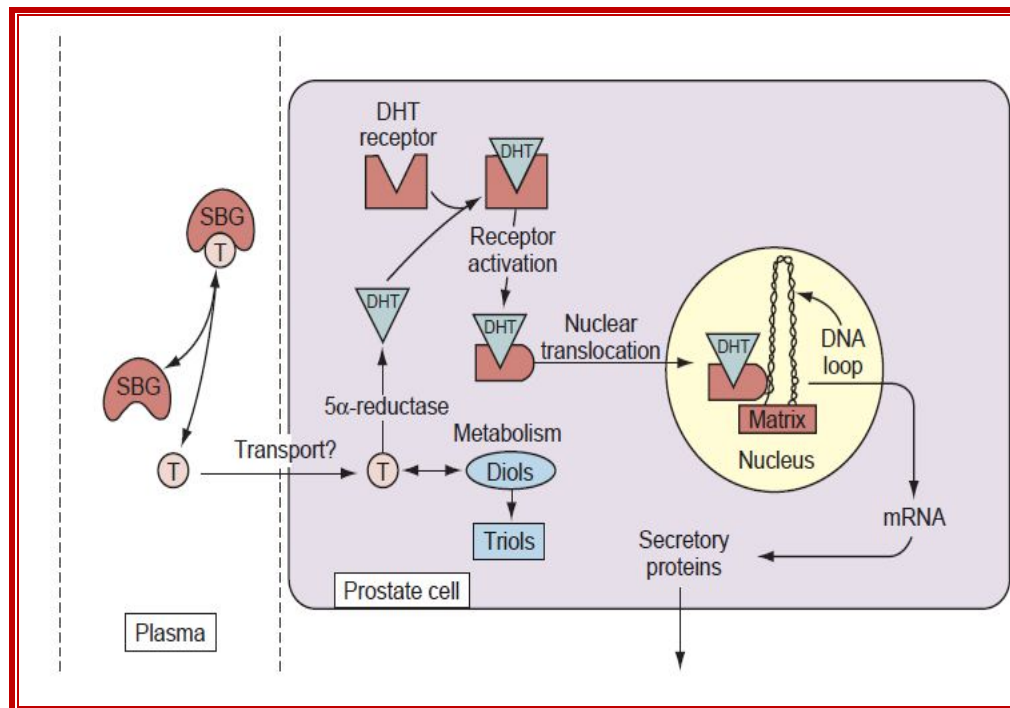
Понатамошна поддршка за андрогениот услов за ерексија на пенисот произлегува од научно знаење за молекуларната основа за улогата на азотен оксид (NO) во пенисот. Докажано е дека тој игра клучна улога во иницирањето и одржувањето на еректилната функција (Burnett, 2004).

Кај животните, експресијата на изоформи на NO синтазата (NOs) во корпус кавернозум е регулирана со андрогени. Истражувачите откриле дека NOs активноста е намалена во еректилните ткива на кастрирани животни, како и еректилниот одговор на стимулацијата на карличните нерви (Lugg et al, 1995; Park et al, 1999; Baba et al, 2000).

### **1.3. Улогата на 5 $\alpha$ -редуктазите во стероидниот метаболизам**

Слободниот тестостерон со дифузија влегува во клетките на простатата, каде што потоа се подложува на различни стероидни метаболни чекори кои се појавуваат за да ја регулираат активноста на стероидните хормони и манифестацијата на нивните крајни ефекти.

Слободниот тестостерон влегува во клетките преку пасивна дифузија каде под дејство на ензимот 5 $\alpha$ -редуктазата се конвертира во DHT, а потоа се метаболизира до диоли и понатаму иреверзибилно до уште похидросолубилните триоли. Дихидротестостеронот се врзува за андроген рецептор кој бива активиран и транслоциран во нуклеусот на клетката. Таму андроген рецепторот се локализира во рецепторни точки во матриксот и последователно активира или супримира одредени гени преку регулација на синтеза на мРНК (месинџер рибонуклеинска киселина). Оваа понатаму се транспортира до цитоплазмата каде кодира синтеза на повеќе различни протеини (на пример, простата специфичен антиген - PSA) (Berman et al., 2016) (слика 6).

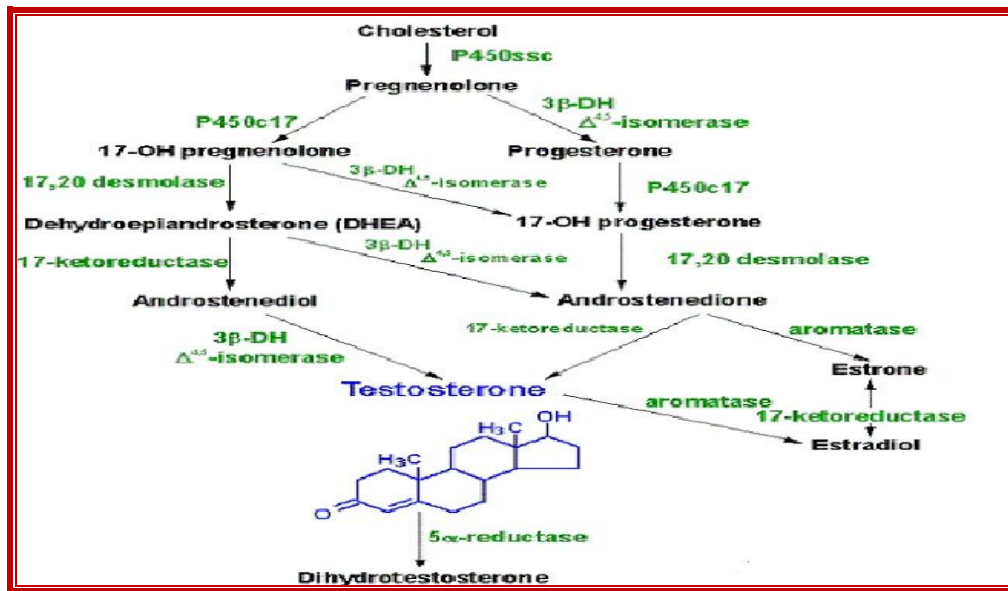


Слика 6. Шематски приказ на врзување на тестостеронот за епителната клетка и активираниите механизми до секреција на протеини од неа

Figure 6. Schematic view of testosterone bounding to the epithelial prostatic cell and mechanisms of induced protein secretion

Ензимите 5 $\alpha$ -редуктази, исто така познати како 3-оксо-5 $\alpha$ -стероидни4-дехидрогенази, се ензими вклучени во стероидниот метаболизам. Тие учествуваат во трите метаболички патишта на холестеролот (Hanukoglu, 1992) (слика 7):

- ⇒ биосинтеза на жолчната киселини;
- ⇒ метаболизам на андрогени и естрогени и
- ⇒ биосинтеза на невростероиди.



Слика 7: Биосинтеза и конверзија на стероиди од холестерол  
Figure 7: Biosynthesis and conversion of steroids from cholesterol

Постојат три изоензими на 5 $\alpha$ -редуктазата: стероидна 5 $\alpha$ -редуктаза 1, 2 и 3 (SRD5A1, SRD5A2 и SRD5A3), кои се различно присатни во различни ткива и варираат со возраста (Yamana et al, 2010; Killian et al., 2003; Thiele et al, 2005).

Изоформниот тип 1 преовладува во кожата, црниот дроб, надбубрегот, а во помала мера и во фибромускулната строма на простатата, но е најзастапен во кожата и особено на скалпот кај возрасните и се верува дека е вклучен во растот на косата на капилициумот (Azzouni et al., 2012).

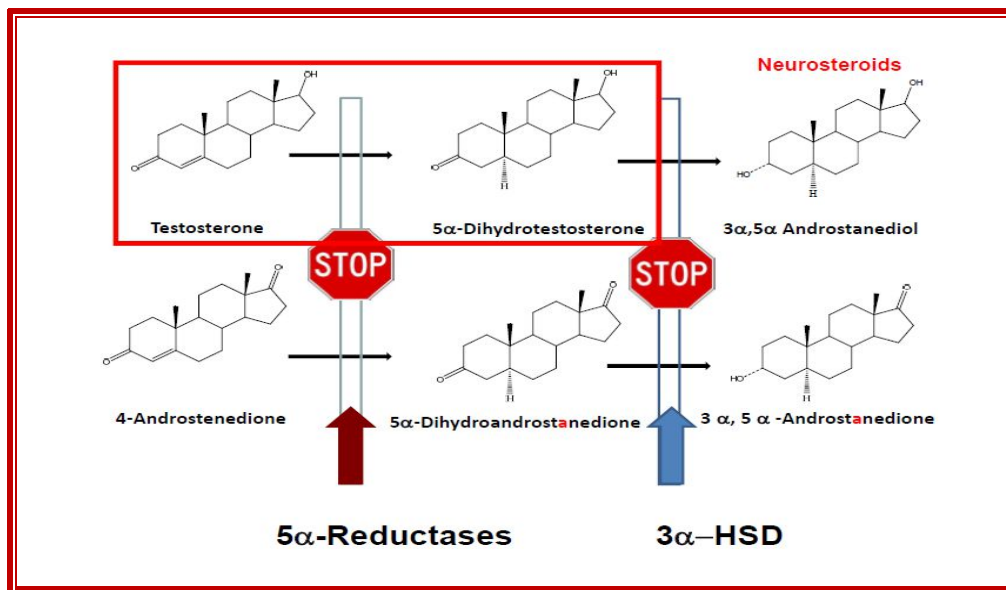
Експресијата на тип 2 5 $\alpha$ -редуктаза преовладува во акцесорните полови сексуални ткива (простата) и е локализирана во фибромускуларниот стромален дел на жлездата. Тип 2 5 $\alpha$ -редуктазата се наоѓа во базалните клетки на епителот и во стромалните клетки на простатата, но е отсутна во секреторните епителни клетки. Следствено на ова, стимулацијата на секреторните епителни клетки потекнува од дихидротестостеронот конвертиран во стромалните или базалните клетки на простатата (Silver, 1994).

Инхибицијата на 5 $\alpha$ -редуктаза резултира со намалена конверзија на тестостерон во DHT, што доведува до зголемување на серумските нивоа на тестостеронот и естрадиолот.



Други ензими може да го компензираат до одреден степен отсуството на конверзија како што се на пример, 17 $\beta$ -хидроксистероидна дехидрогеназа, оксидативната 3 $\alpha$ -хидроксистероидна дехидрогеназа и 3 $\beta$ -хидроксистероид дехидрогеназните ензими.

Во процесот на биотранформација на стероидите покрај 5 $\alpha$ -редуктазата учествува и ензимот 3 $\alpha$ -хидроксистероид дехидрогеназа (3 $\alpha$ -HSD) (Rizner et al 2002) (слика 8).



Слика 8: Улога на ензими во конверзија на стероидите

Figure 8: The role of enzymes in the steroid conversion

Механизмот на инхибирање на 5 $\alpha$ -редуктаза е комплексен и може да се класифицира во две категории (Silver, 1994):

⇒ **стероидни инхибитори кои се иреверзибилни;**

⇒ финастерид;

⇒ дутастерид;

⇒ туростерид;

⇒ **нестероидни инхибитори кои се реверзибилни.**

Најпотентни и селективни нестероидни инхибитори на 5 $\alpha$ -редуктаза тип 1 вклучуваат бензохинолони, нестероидни арил киселини, деривати на бутаноидна киселина и попознати полинезаситени масни киселини (особено линоленска киселина), цинк и зелен чај. Рибофлавинот исто така е идентификуван како инхибитор на 5 $\alpha$ -редуктаза како и ганодерските киселини во реиши и видот Палмето (Madersbacher, 2008).

#### 1.4. Улогата на 5 $\alpha$ -редуктазите во биосинтеза на невростероиди

Невростероидите по својата хемиска структура се А-прстен редуцирани метаболити на стероидните хормони:

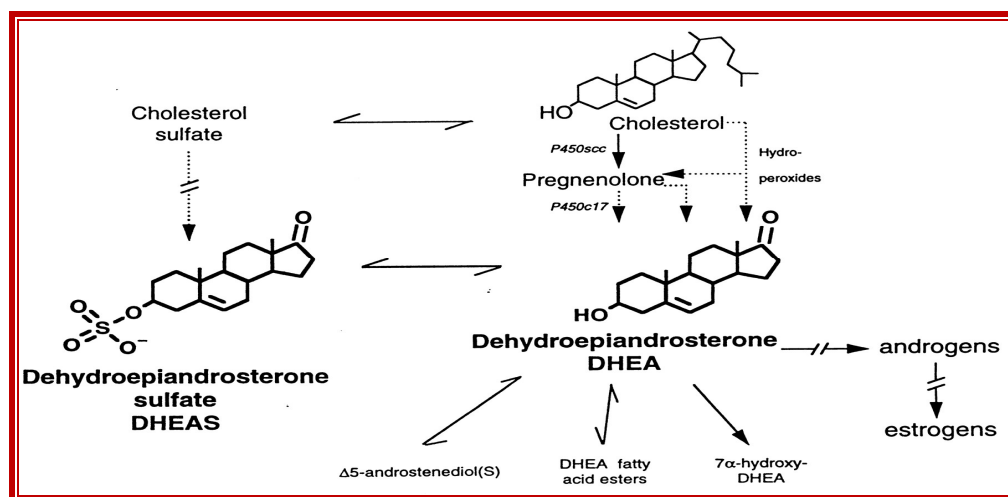
- ⇒ прогестерон;
- ⇒ деоксикортикостерон и
- ⇒ тестостерон.

Врз основа на структурните карактеристики, невростероидите може да се класифицираат како:

- ⇒ прегненолонски невростероиди - тетрахидродеоксикортикостерон (THDOC) и алопрегнанонон;
- ⇒ андростански невростероиди - андростандиол и етиохононон и
- ⇒ сулфурирани невростероиди - дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) и прегенонон сулфат.

Сулфурираниот невростероид дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) е единствениот во групата невростероиди кој не е подложен на активноста на 5 $\alpha$ -редуктазата и 3 $\alpha$ -хидроксистероидоксидоредуктаза (3 $\alpha$ -HSOR).

Биосинтезата на DHEA може да потекнува од холестерол или преку класична патека која вклучува сукцесивно цитохроми P450scs и P450c17, или со алтернативна патека која вклучува посредство на стерол и/или стероидни хидропероксиди. Дехидроепиандростерон реверзибилно се претвора во DHEAS и е претходник на неколку метаболити, вклучувајќи ги и половите стероидни хормони (Baulieu & Robel, 1998) (слика 9).



Слика 9: Биохемиска трансформација на DHEA

Figure 9: Biochemical transformation of DHEA

Андрогените настанати со биоконверзија од тестостеронот, како што се андростендиол ( $5\alpha$ -андростан- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -диол) и естрадиол може да се сметаат исто така и како невростероиди (Reddy, 2008).

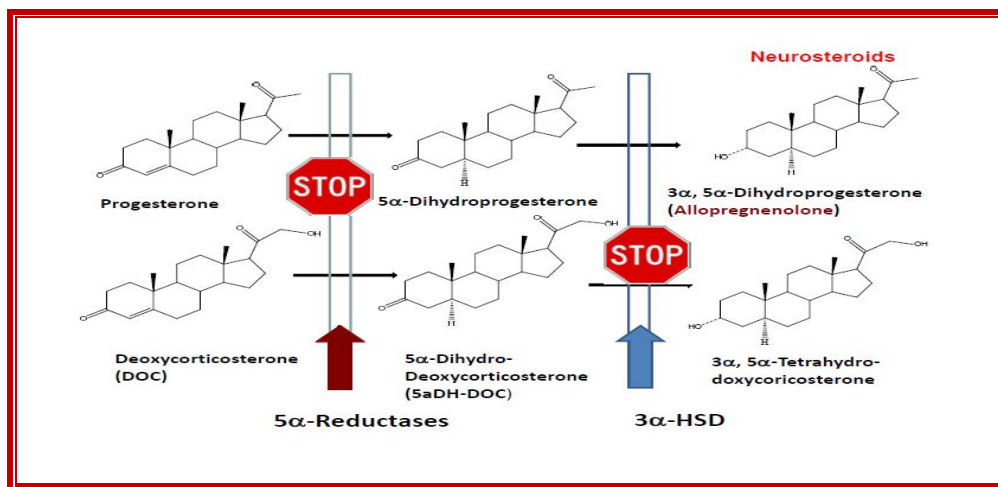
Невростероидите може да се формираат од нивните родителски хормони - стероиди директно во мозокот или да бидат синтетизирани во периферните ткива (Mellon et al., 2001, Reddy и Kulkarni, 2000).

Стероидните прекурзори на невростероидите се главно синтетизирани во гонадите, надбубрежната жлезда и фето-плацентарната единица. Чекорите на конверзија се случуваат во периферните ткива како репродуктивните ендокрини ткива, црниот дроб и кожата кои се богати со двата потребни ензими за конверзијата (Do Rego et al., 2009).

Со оглед на тоа што невростероидите се високо липофилни и лесно можат да ја преминат крвно-мозочната бариера, невростероидите кои се синтетизирани во периферните ткива се акумулираат во мозокот и можат да влијаат на мозочната функцијата (Schumacher et al., 1996).

Исто така и стероидните прекурзори лесно влегуват во мозокот, така што базите на прекурзори синтетизирани во периферијата се лесно достапни за локална биосинтеза на невростероидите. Активноста на  $5\alpha$ -редуктазата е идентификувана и кај невроните и во глијалните клетки во мозокот (Melcangi et al., 1998; Petratos et al., 2000).

Во процесите на биотрансформација на прогестерон и деоксикортикостерон во невростероиди учествува  $5\alpha$ -редуктазата (сл.10).



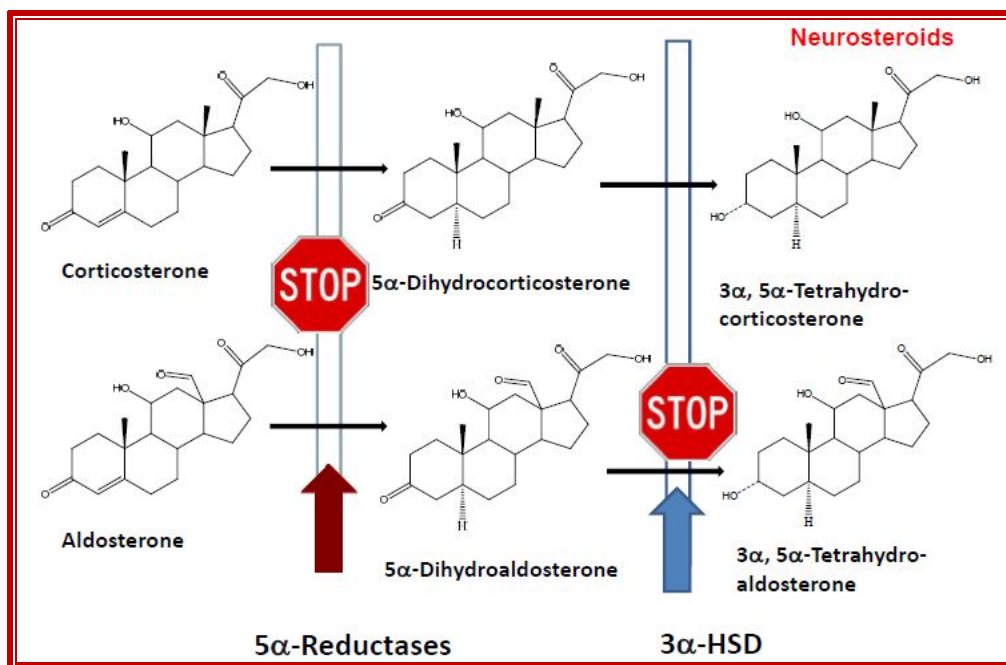
Слика 10. Улога на 5 AR ензимите во биосинтезата на невростероиди  
Figure 10. The role 5 AR of the enzymes in neurosteroid synthesis

Алопрегненолонот е особено моќен невростероид кој има антианксиозни, антидепресивни, антиепилепрични и когнитивни својства. Алопрегнанононот, THDOC и андростенедиол настануваат со последователно делување на 5 $\alpha$ -редуктазата и 3 $\alpha$ -хидроксистероидоксидо редуктаза (3 $\alpha$ -HSOR).

Истражувањата во текот на изминатите две децении откриле дека прогестерон и деоксикортикостерон служат како прекурсори за ендегените невростероиди алопрегнанонон и THDOC (Reddy, 2003) (слика 10).

Невростероидите се произведуваат од нивните претходници - стероиди „*de novo*“ во глијалните клетки и главните неврони (Mensah-Nyagan et al., 1999; Agís-Balboa et al., 2006).

Биосинтезата на другите невростероиди од кортикостерон и алдостерон е исто така со посредство на 5 $\alpha$ -редуктазата (слика 11).



Слика 11: Биотрансформација на кортикостерон и алдостерон во невростероиди со посредство на ензимите

Figure 11: Biotransformation of cortocosterone and aldosterone to neurosteroids with enzymes

### 1.5. Механизми на дејство на невростероидите

Во литературата постојат докази дека акутните ефекти на невростероидите не се поврзани со интеракции со класичните стероидни хормонски рецептори кои ја регулираат генската транскрипцијата (Rupprecht, 1993).

Ефектите од невростероидите се случуваат брзо (во рок од неколку минути), додека стероидните хормонски дејства преку интрацелуларни стероидни рецептори обично се бавни во почетокот и се со продолжено траење (Joels, 1997);

Невростероидите не покажуваат висок афинитет за интеракција со јадрениот рецептор за стероидни хормони. Сепак метаболитите на невростероидите произведени со интрацелуларна оксидација на 3 $\alpha$ -хидроксилната група, може да се поврзат со стероидните рецептори (Rupprecht et al., 1993; 1996).

Невростероидите можат да бидат позитивни или негативни регулатори на GABA-A рецепторната функција, во зависност од хемиската структура на стероидната молекула (Majewska, 1992; Reddy, 2003) (табела 2).

Табела 2: Фармаколошки профил на главните невростероиди  
Table 2: Pharmacological profile of major neurosteroids

Невростероид / <b>Neurosteroid</b>	Фармаколошка активност / <b>Pharmacological activity</b>	Механизам на дејство / <b>Mechanism of action</b>
<b>Алопрегнанонон / Alopregnanolone</b>	Седативно-хипнотичко / <b>Sedative-hypnotic</b> Анксиолитик / <b>Anxiolytic</b> Антистрес, невропротектор / <b>Antistress, neuroprotector</b>	Потенцирање на ГАБА-А рецепторска функција / <b>Atenuation of GABA-A receptor activity</b>
<b>Тетрахидроксикор тикостерон / THDOC</b>	Седативно-хипнотичко / <b>Sedative-hypnotic</b> Анксиолитик, антиконвулзив / <b>Anxiolytic, anticonvulsive</b> Антистрес, невропротектор / <b>Antistress, neuroprotector</b>	Потенцирање на ГАБА-А рецепторска функција / <b>Atenuation of GABA-A receptor activity</b>
<b>Андростенедиол / Androstenediol</b>	Анксиолитик, антиконвулзив / <b>Anxiolytic, anticonvulsive</b>	Потенцирање на ГАБА-А рецепторска функција / <b>Atenuation of GABA-A receptor activity</b>

Невростероид / <b>Neurosteroid</b>	Фармаколошка активност / <b>Pharmacological activity</b>	Механизам на дејство / <b>Mechanism of action</b>
<b>Прегненолон сулфат / Pregnenolone sulfate</b>	Потенцира меморија / <b>Memory attenuation</b> Невропротектор / <b>Neuroprotector</b>	Инхибиција на ГАБА-А и потенцира НМДА рецепторска функција / <b>Inhibition of GABA-A and atenuation NMDA receptor activity</b>
<b>Дехидроепиандро стерон сулфат / DHEAS</b>	Потенцира меморија / <b>Memory attenuation</b> Невропротектор / <b>Neuroprotector</b>	Инхибиција на ГАБА-А и потенцира НМДА рецепторска функција / <b>Inhibition of GABA-A and atenuation NMDA receptor activity</b>

Недостатокот на невростероидите има клучна улога во настанување на депресијата. Анималните студии покажаа дека флуоксетин, селективен инхибитор на серотонин и широко употребуван антидепресив, го зголемува нивото на алопрегнанолон во мозокот (Uzunova et al., 1996).

Тестостеронот во мозокот се трансформира во естрадиол со помош на ензимот ароматаза и во DHT со помош на 5 $\alpha$ -редуктазата, по што се врзува за андрогените рецептори. Целосното отсуство на поврзаност помеѓу циркулирачкиот естрадиол и резултатите од расположението не ја исклучува тезата дека влијанието на тестостеронот врз расположението е посредувано од ароматизацијата на естрадиол (McEwen, 1981).

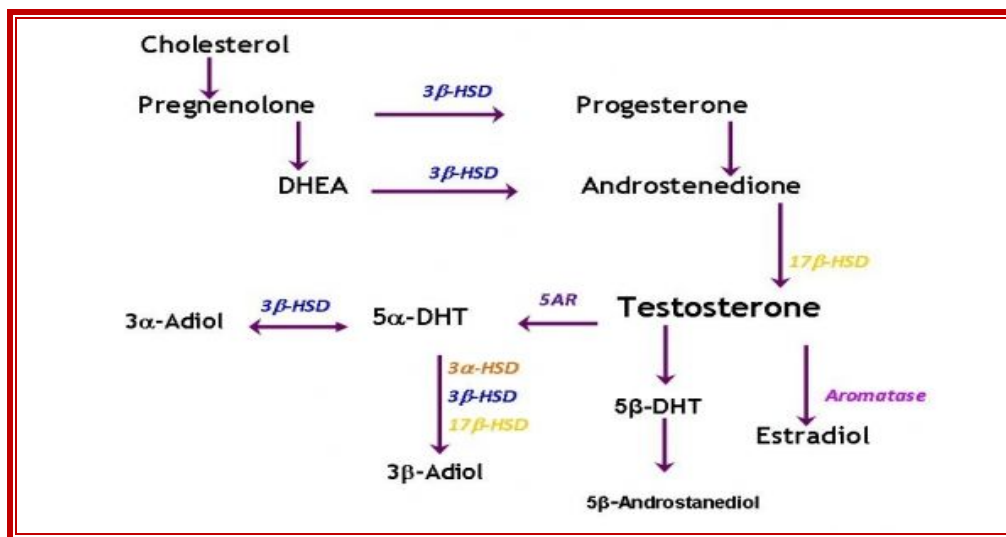
Силно клинички изразена депресија кај луѓето е поврзана со дисеквилибриум на ендогените невростероиди. Кај депресивни пациенти, нивоата на невростероиди во плазмата и цереброспиналната течност се намалуваат, додека плазматските концентрации на THDOC се повисоки (Uzunov et al., 1996; Strohle et al, 1999; 2000).

Сулфурираните невростероиди прегненолон сулфат (PS) и DHEAS, како и DHEA имаат јасни антидепресивни ефекти (Reddy et al., 1998, Wolkowitz et al., 1999).

Дехидроепиандростеронот и неговиот претходник DHEAS се широко истражени како нови антидепресиви. Нивната важност како невростероиди е дотолку поголема затоа што нивната синтеза и понатамошно дејство во мозочното ткиво не зависи од активноста на 5 $\alpha$ -редуктазата (Wolkowitz et al., 1997).

### 1.6. Биохемиски процеси и трансформација на тестостеронот и дихидротестостеронот

Тестостеронот под дејство на ензимот ароматаза иреверзибилно се метаболизира во естрадиол, под дејство на 5 $\alpha$ -редуктазата иреверзибилно се метаболизира во дихидротестостерон, директно иреверзибилно се матаболизира во етиохоланолон и реверзибилно се метаболизира во андростенедион (Rizner et al 2002) (слика 12).



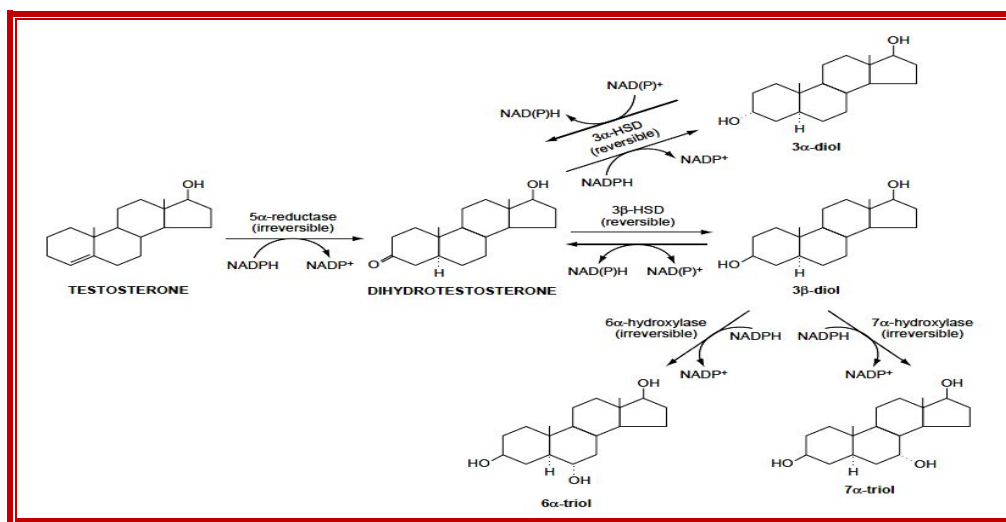
Слика 12. Метаболизам на тестостерон

Figure 12. Testosterone methabolism

По конверзијата на тестостерон во DHT во простатата, дихидротестостеронот потоа се подложува на серија на реверзибилни метаболички реакции за да се формира 3 $\alpha$ -диол (5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -диол) и 3 $\beta$ -диол (5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ , 17 $\beta$ - диол).

Ензимите кои ја извршуваат оваа трансформација на DHT се 3 $\alpha$ - или 3 $\beta$ -хидроксистероид оксидоредуктази. Овие ензими го користат никотин амид динуклеотид фосфат (НАДП) како кофактор, но за разлика од 5 $\alpha$ -редуктазата, исто така, може да користат никотинамид-аденин динуклеотид (НАД) (Rizner et al 2002).

За овие интермедиери во метаболизмот на DHT познато е дека 3 $\alpha$ -диол администриран на животни е силен андроген заради неговата брза реверзибиност и конверзија во ефективниот DHT. Од друга страна, 3 $\beta$ -диолот не е ефикасен како андроген, бидејќи брзо и иреверзибилно се претвора во форма на триолол. Триололите се продукт на мртвиот крај на метаболизмот на тестостерон, но се растворливи во вода и не се активни како андрогени, бидејќи тие не можат повторно да формираат DHT. Стероидите исто така можат да формираат глукуронид или сулфатски конјугати и да се излучуваат во растворлива форма (Bruchovsky, N. & Wilson, J.D., 1968) (слика 13).



Слика 13 Интрапростатична трансформација на дихидротестостерон до неговите крајни метаболити

Figure 13: Dihydrotestosterone intraprostatic transformation to its final metabolites

### 1.7. Улогата на дехидроепиандростерон во растот и развојот на простатата

Квантитативната морфометрија на хуманата простата потврдува дека надбубрежната жлезда има мал ефект врз големината на епителните клетки на нормалната простата (Oesterling, 1986).

Адреналните андрогени, андростандиол, андростендион и дехидроепиандростерон заедно чинат помалку од 15% во однос на вкупната концентрацијата на тестостерон (Chen, 2004).

Адреналниот стероид дехидроепиандростерон и конјугираниот дехидроепиандростерон сулфат како и андростендион се андрогени синтетизирани од ацетат и холестерол во надбубрежни жлезди на човекот.



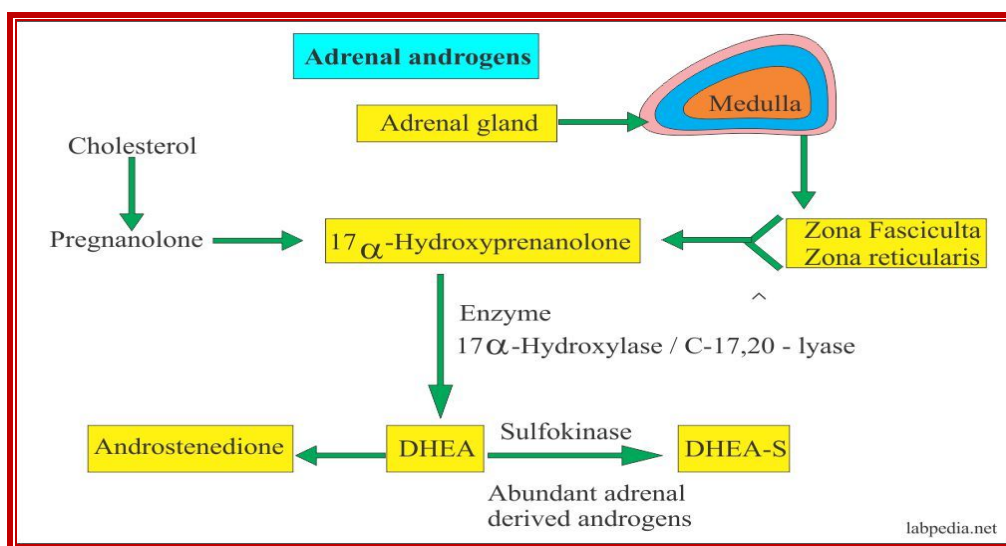
Дехидроепиандростеронот во плазмата потекнува од надбубрежните кортекс, а стапката на производство кај мажите е (10 до 30 mg/ден). Помалку од 1% од вкупниот тестостерон во плазмата е изведен од DHEAS (Horton, 1976 и McDonald, 1976).

Во простатата и семиналните везикули DHEAS полека се хидролизира и се ослободуваат стероиди преку ензимска активност на простатичната сулфатаза, но степенот на конверзија е мал па оттука DHEAS не е моќен андроген (Chen, 2004).

Серумските нивоа на DHEAS и DHEA се менуваат за време на феталниот развој, нормалниот човечки раст и развој и стареењето односно се јавуваат два големи пикови. Првиот е во осмиот лунарен месец, а вториот започнува на возраст од 20-29 години кога вредностите се 280-640 µg/dL, за да над 40-тата година почнат да се намалуваат од 95-530 µg/dl (Auchus, 2004).

На возраст од 50 години, само 50% од максималните концентрации може да се детектираат во серумот. На возраст од 70 години, серумските нивоа паѓаат на околу 20% од пикот (Dharia & Parker, 2004) .

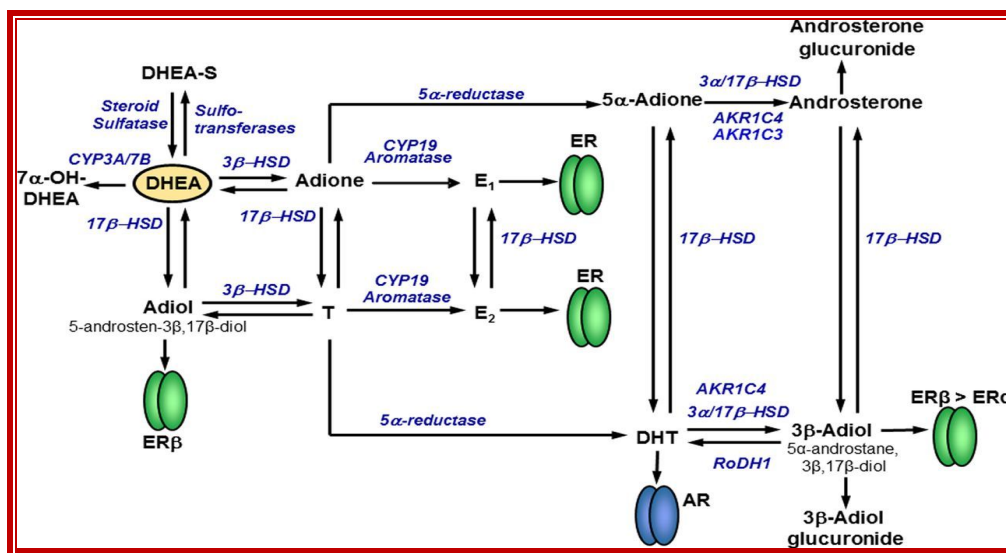
Дехидроепиандростерон сулфат служи како резервоар за DHEA и се конвертира преку клеточната сулфатаза. Дехидроепиандростеронот потоа може да послужи како прекурсор за андростендиол, андростендион, тестостерон, естрон, дихидротестостерон и 17 естрадиол (E2) (Baker 2004) (слика 14).



Слика 14. Биосинтеза и конверзија на адrenalни стероиди  
Figure 14. Biosynthesis and conversion of adrenal steroids

Физиолошките улоги на DHEA и DHEAS се отсликуваат со тоа што тие служат како претходници на периферната синтеза на DHT, тестостерон и естрадиол (E2). Серумските нивоа на овие прекурсори ги одредуваат концентрациите на DHT, TST и E2 во периферните ткива, иако имаат мал ефект врз нивоата на половите хормони во циркулацијата (Chen, 2004).

Достапните информации укажуваат на јасната улога за одредени интермедиерни метаболити или прекурсори на DHEA кои покажуваат директни биолошки функции покрај тоа што служат како прекурсори на половите хормони. Тоа потврдува дека DHEA делува и како полов хормон сам по себе (Chen, 1995) (слика 15).



Слика 15: Метаболизам на дехидроепиандростерон

Figure 15: Dehydroepiandrosterone methabolism

Откривањето на периферна синтеза на андрогени/естрогени од DHEA и DHEAS доведоа до откритие на интракринологија, која подразбира дека андрогените и естрогените може, во рамките на истата клетка, да се синтетизираат од DHEA и/или андростендион и да ја извршуваат својата биолошка функција. Оваа функција е посредувана преку врзувањето на овие полови хормони за андроген (AR) или естроген рецептор (ER) (Mangelsdorf, 1995).

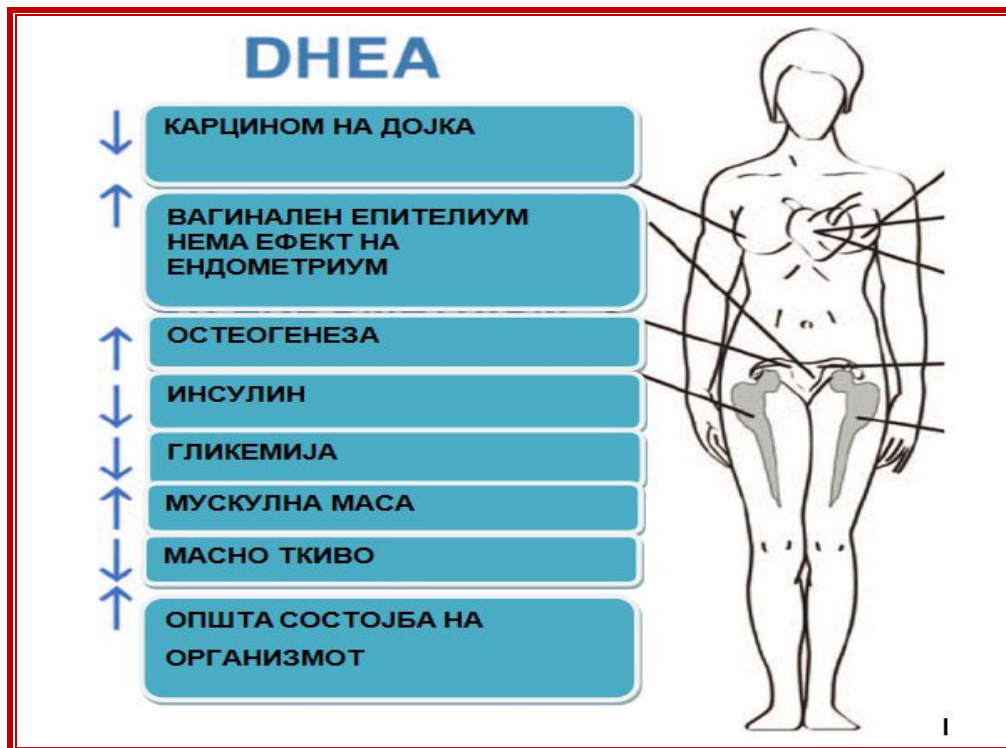
Докажано е влијанието на дехидроепиандростеронот на митогенезата и пролиферација на васкуларни мазни мускулни клетки индуцирани со фактори на раст (Yoneyama, 1997 и Furutama, 1998).

Според истражувањата откриено е дека DHEA во бовините аортални клетки го стимулира создавањето на азотен оксид (NO) за неколку минути (Slowinska - Srzednicka et al., 1989).

Дехидроепиандростеронот според повеќе автори ја намалува појавата на атеросклерозата, ја намалува акумулацијата на холестерол во аортата и коронарните артерии и ја инхибира тромбоцитната агрегација во различни животински модели (Gordon, 1988 и Jesse, 1989).

Резултатите од анималните студии исто така сугерираат дека DHEA може да има превентивно значење во спречувањето на појавата на гојазност, дијабетес, рак, срцеви заболувања и имунолошки заболувања со текот на стареењето (Chen, 2004).

Во последните неколку години се појавија истражувања за ефектот на DHEA врз васкуларна функција во човечкиот организам, користејќи софистицирани анализи на васкуларната функција. Така на пример, постои значително зголемена васкуларна дилатација посредувана со протокот и системска артериска усогласеност кај постменопаузни жени кои земаат DHEA во тек на 3 месеци (Williams, 2001).



Слика 16:Ефекти на DHEA врз различни ткива

Figure 16: Effects of DHEA on different tissues

Генетските студии покажуваат дека постои точно одреден рецептор (Г-протеин) на плазматската мембрана за кој се врзува DHEA. Овој рецептор покажува висок афинитет за врзување на DHEA, кој процес пак е независен и реверзибилен. Овој DHEA рецептор е функционално поврзан со сите три подтипови на Г-протеинот, кои пак посредуваат во активирањето на азот оксид синтетазата (NOs). Активирајќи ја на тој начин азот оксид синтетазата се овозможува релаксација на мазните мускули на крвните садови, а со тоа и вазодолатација (Liu 2002).

Дејството на DHEA на различни органи и ткива е многукратно и според најновите истражувања предложен е како „*anti aging*“ лек и се смета за хормон наречен „*извор на младост*“ (Samaras, 2014) (слика 16).

### **1.8. Улогата на дехидроепиандростерон во еректилната функција**

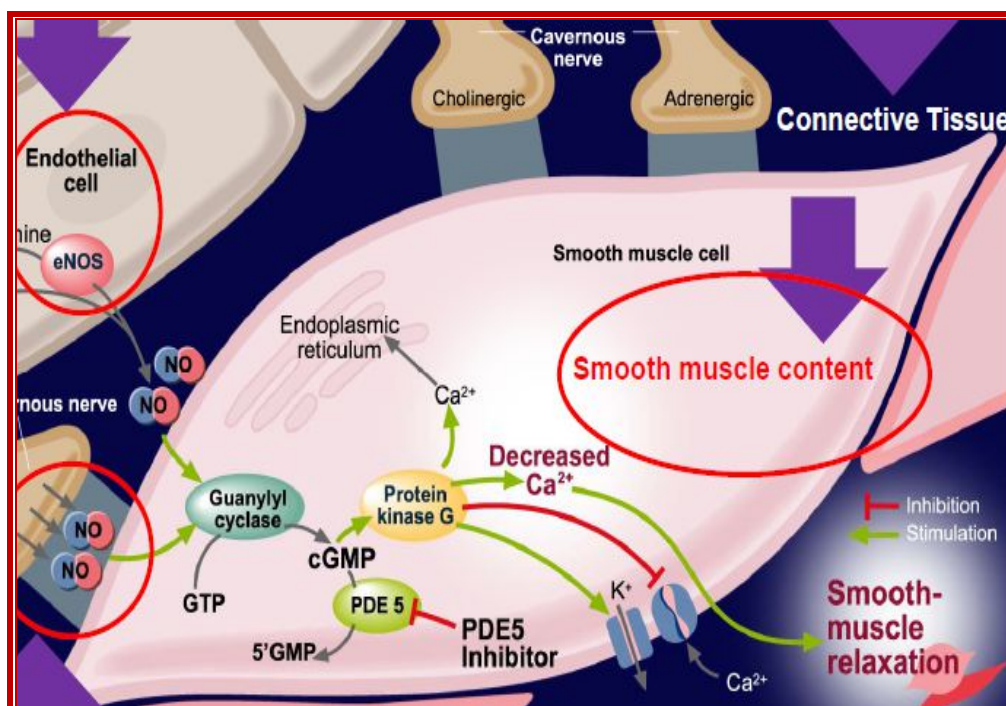
Влијанието на адреналните стероиди на кавернозните тела започнува да се истражува последните децении од минатиот век.

Адреналектомијата во комбинација со кастрација значително ја намалува концентрацијата на невронската азот оксид синтетаза (nNOs) во кавернозните тела на penisот. За разлика од тоа, резултатите добиени само со кастрација или само со целосна аблација на андрогенското врзување во penisот, активноста на NOs била инхибирана во присуство на постојани нивоа на NOs (Penson, 1995).

Сепак, содржината на ендотелната NOs во penisот останува непроменета по првата недела од кастрацијата што значи дека надбубрежните жлезди придонесуваат за одржување на еректилниот механизам и може да влијаат на содржината на nNOs во penisот (Penson 1997).

Подоцна е докажано дека DHEA е одговорен за активирање на калиумовите канали во ендотелот на кавернозните тела преку активирање на растворлива гуанил циклаза и подобрување на ендотелијалната функција преку зголемена синтеза на азотен оксид со последователна дилатација на артериите и блокирање на вазоконстрикција предизвикана од хипоксија (Farukh, 1998; Simoncini, 2003).

Преку активација на механизам на плазматичната мембрана, DHEA всушност го зголемува ослободувањето на NO од интактните васкуларни ендотелијални клетки (Liu, 2004) (слика 17).



Слика 17: Механизми на релаксација на мазната мускулатура во кавернозните тела

Figure 17: Mechanisms of smooth muscle relaxation in the cavernous tissue

Ослободениот NO предизвикува низа интраклеточни реакции, чија крајна цел е намалување на интрацелуларниот калциум како резултат на што настанува релаксација на мазните мускули на крвните садови, нивна дилатација и воспоставување на ерекција на кавернозните тела. Нивото на DHEA го достигнува својот пик во третата деценија кај мажите. Нивоата на серумска DHEAS се значително пониски кај помлади пациенти со ЕД во споредба со пациентите кои немаат ЕД. Ниските нивоа на DHEA се поврзани со поголем ризик за ЕД кај мажи и ниска сексуална активност кај жени (Munarriz, 2002; Genazzani, 2011).

Позитивниот ефект на DHEA на ерекцијата ја поддржува идејата дека надбубрежните кортикостероиди се вклучени во овој процес. Клиничките студии покажаа дека оралниот третман со DHEA го зголемува вкупниот тестостерон во серумот, либидото, сексуалната активност и сексуалното задоволство кај жени во постменопауза (Munarizz et al. 2002).

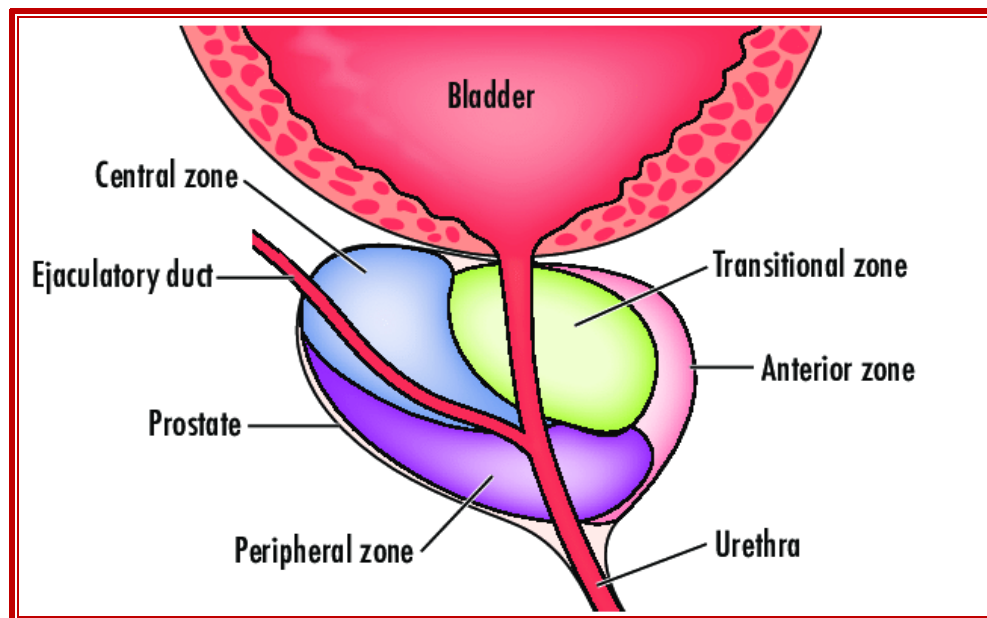
Поновите истражувања покажаа дека повисоки ендогени нивоа на тестостерон и DHEA се корисни за сексуалното здравје на мажите и дека ја подобруваат еректилната функција која е поврзана со возраста.

Тестостеронот и DHEA може да извршат позитивни ефекти врз еректилната функција преку нивните вазодилаторски и молекуларни својства (Walther 2015).

Дополнително, други студии го обработуваат прашањето за улогата на DHEA како невростероид со централно потенцијално директно влијание врз либидото, затоа што се покажало дека овој хормон влијае на самодовербата и расположението кај помладите лица, а со тоа индиректно ја стимулира и сексуалната функција кај мажите (Hunt, 2000).

## 2. Бенигна хиперплазија на простата

Бенигна хиперплазија на простатата е термин што се користи за типизација на хистолошките промени во простатата кои настануваат со напредување на возраста кај мажите. Бенигната хиперплазија на простатата хистолошки се карактеризира со зголемување на бројот на епителни и стромални клетки во периуретралната област на простатата односно во транзиторната зона. Вообичаено ново формирање на епителните жлезди се гледа само во феталниот развој што доведува до концепт на ембрионско потврдување на индуктивниот потенцијал на стромалната клетка. Прецизната молекуларна етиологија на овој хиперпластичен процес е недоволно разјаснета (Cunha et al, 1983) (слика 18).



Слика 18: Положба и зони на простата  
Figure 18: Localization and prostate zones

Бенигна хиперплазија на простата е болест на матични клетки во која „заспаните“ матични клетки во простатата ретко се делат, но кога тоа го прават, тие доведуваат до создавање на втор тип на транзиторно пролиферирачка клетка способна за синтеза на ДНК и пролиферација, со што се одржува бројот на клетки во простатата. Кога пролиферирачките клетки созреваат низ процес на терминална диференцијација, тие имаат ограничен животен век пред да настане програмирана клеточна смрт (Bushman, 2009).

Во оваа парадигма, стареењето индуцира блокада на овој процес на созревање што доведува до намалувањена вкупната стапка на клеточна смрт. Во прилог на ова говорат и истражувањата за маркерот на клеточна старост (поврзан со старосната  $\beta$ -галактозидаза) кај мажите со БПХ, кои покажаа дека кај мажи со големи простати има повеќе старосни епителни клетки, што укажува дека акумулацијата на овие клетки може да игра улога во развојот на БПХ (Choi et al., 2000).

Поновите истражувања ја поддржуваат хипотезата дека нарушеното стареење на клетките може да игра значајна улога во етиологијата на БПХ (Castro et al., 2003).

Андрогените не се потребни само за нормална пролиферација на клетките и диференцијација во простатата, но, исто така, активно ја инхибираат клеточна смрт. Во еден орган, бројот на клетки, а со тоа и волуменот на органот, зависи од рамнотежата помеѓу клеточната пролиферација и смртта на клетките-апоптозата. Орган може да се зголеми не само со пролиферацијата на клетките, туку и со намалување на клеточната апоптоза. Иако андрогените и факторите на раст ја стимулираат клеточната пролиферација во експериментални модели, релативната улога на клеточната пролиферацијата во БПХ е доведена во прашање бидејќи нема јасен доказ за активен пролиферативен процес (Isaacs, 1989).

Иако е можно раните фази на БПХ да се поврзани со брза пролиферацијата на клетките, се чини дека утврдената болест се одржува во присуство на еднаква или намалена стапка на репликација на клетките. Индиректни докази за оваа хипотеза доаѓаат од опсервацијата дека секрецијата, која е еден параметар на диференцијација на епителните клетки, се намалува со возраста, што укажува на тоа дека бројот на диференцирани клетки способни за секреторна активност се намалува (Isaacs and Coffey, 1989).

Зголемена експресија на гените за антиапоптоички патишта ја поддржува оваа хипотеза (Kyrgianou et al., 1996, Colombel et al., 1998).

Така на пример, кај кучињата покрај значителното зголемување на големината на жлездата, постои всушност, намалување на стапката на ДНК-синтеза во споредба со нетретирани контроли што укажува дека андрогените и естрогените ја инхибираат стапката на клеточна смрт (Barrack и Berry, 1987).

Невронските сигнални патеките, особено  $\alpha$ -адренергичните патишта, исто така, можат да играат улога во балансирање на клеточната смрт и клеточната пролиферација (Anglin et al, 2002).

Постои можност хиперплазијата на простатата да резултира со ремоделирање на нормалната простатична архитектура (Untergasser et al, 2005).

Големината на простатата може да се дефинира преку апсолутен број на потенцијални матични клетки присутни во жлездата, што се развиваат за време на ембрионалниот развој. Хормоните можат да влијаат врз популацијата на матични клетки не само со напредување на возраста, туку и за време на ембрионалниот и неонаталниот развој.

Студии на животински модели сугерираат дека раните отисоци на простатичното ткиво од постнаталниот бран на андрогените се критични за натамошниот раст на простатата кој е индуциран од хормоните (Naslund; Coffey, 1986).

За разлика од простатата која може да хиперплазира, семиналните везикули чиј раст и развој е зависен од истите горенаведени фактори, не хиперплазираат, што укажува на одредени специфики кои го прават процесот на хиперплазирање на простатата единствен. Во етиологијата на овој процес на зголемување на бројот на клетките, андрогените, естрогените, стромално-епителните интеракции, факторите на раст и невротрансмитерите можат да играат улога, како поединечно така и во комбинација. Улогата на андрогените и факторите за раст не се единствените детерминирани фактори кои учествуваат во развојот на БПХ. Иако сите цицачи во своите простати имаат тестостерон, дихидротестостерон и андрогени рецептори како и повеќето од познатите фактори за раст; сепак, само кај човекот и кучето се развива БПХ. Тоа укажува на други механизми или кофактори кои мора да бидат присутни кај овие два посебни видови што ги прават подложни на болеста (Isaacs, 1989).



Податоците од литературата и направените студии јасно покажуваат присуство на фамилијарна форма на БПХ и укажуваат на присуство на ген кој придонесува за патогенезата на болеста. Во кохортна студија со која биле опфатени повеќе од 2000 мажи, откриен е зголемен ризик од умерени до тешки симптоми на долниот уринарен тракт кај мажи со фамилијарна анамнеза за зголемена простата и БПХ во споредба со оние кои имале негативна фамилијарна и анамнеза (Roberts et al., 1995).

Според бројни студии, приближно 50% од мажите кои се подложени на простатектомија заради БПХ на возраст помала од 60 години може да им се припише наследна форма на болеста (Lee и Peehl, 2004).

Покрај тоа, монозиготните близнаците покажуваат повисока стапка на наследност на БХП отколку дизиготни близнаци (Partin et al., 1994). Студиите на (Mekle, 1999), исто така, поддржуваат генетска основа за БПХ.

Сепак, специфичниот ген или гените вклучени во фамилијарната БПХ кои придонесуваат за зголемен ризик од бенигно зголемување на простатата остануваат недоволно проучени.

Несомнено е дека сложеноста на клеточните промени кои доведуваат до СДУТ е далеку посложена отколку што изгледа. Само со осознавање на овие комплексности, можеме да дизајнираме алтернативни стратегии за успешно лекување и евентуално може да се спречи негативното влијание на БПХ во функцијата на долниот уринарен тракт.

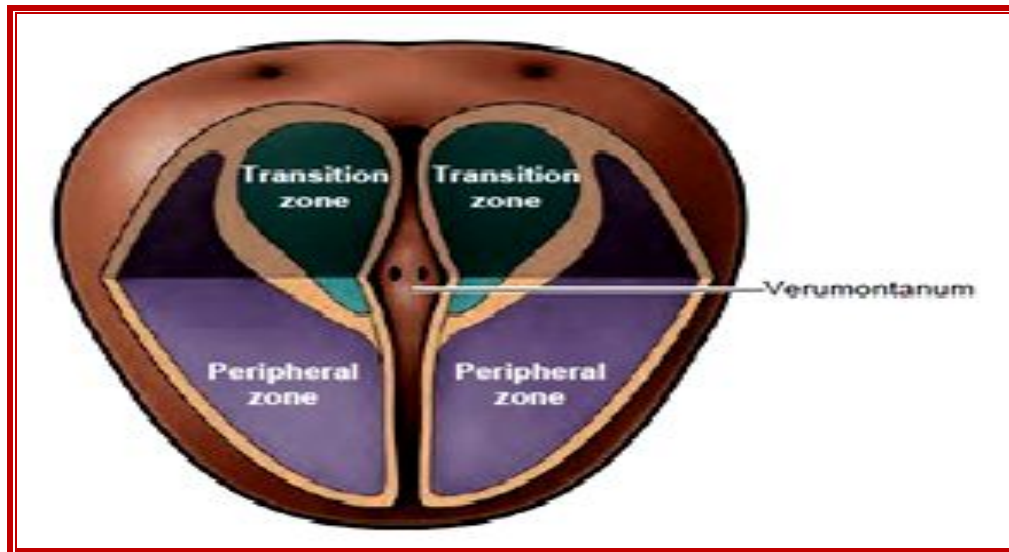
## **2.1. Анатомски и хистолошки карактеристики на бенигна хиперплазија на простата**

Бенигната хиперплазија на простата како хистолошка промена почнува да се развива во периуретрална татранзициона зона на простатата (McNeal, 1978).

Транзиционата зона се состои од две посебни жлездени структури поставени над и латерално во однос на веромонтанумот. Главните каналчиња на транзиционата зона настануваат на страничните аспекти на уретралниот сид на местото каде уретрата се ангулира во близина на верумонтанумот. Проксимално од каналите на транзиционата зона се жлездите на периуретралната зона, поставени паралелно со оската на уретрата и ограничени до надворешниот сфинктер.

Сите хиперпластични нодули се развиваат или во транзиционата или во периуретралната зона. Со напредување на болеста се зголемува и бројот на мали нодули, така што тие можат да се најдат во речиси секој дел од транзиционата или периуретралната зона (слика 19).

Сепак транзиционата зона исто така се зголемува со возраста, независно од развојот на нодули (McNeal, 1990).



Слика 19: Поделба на простатата по зони според МкНил

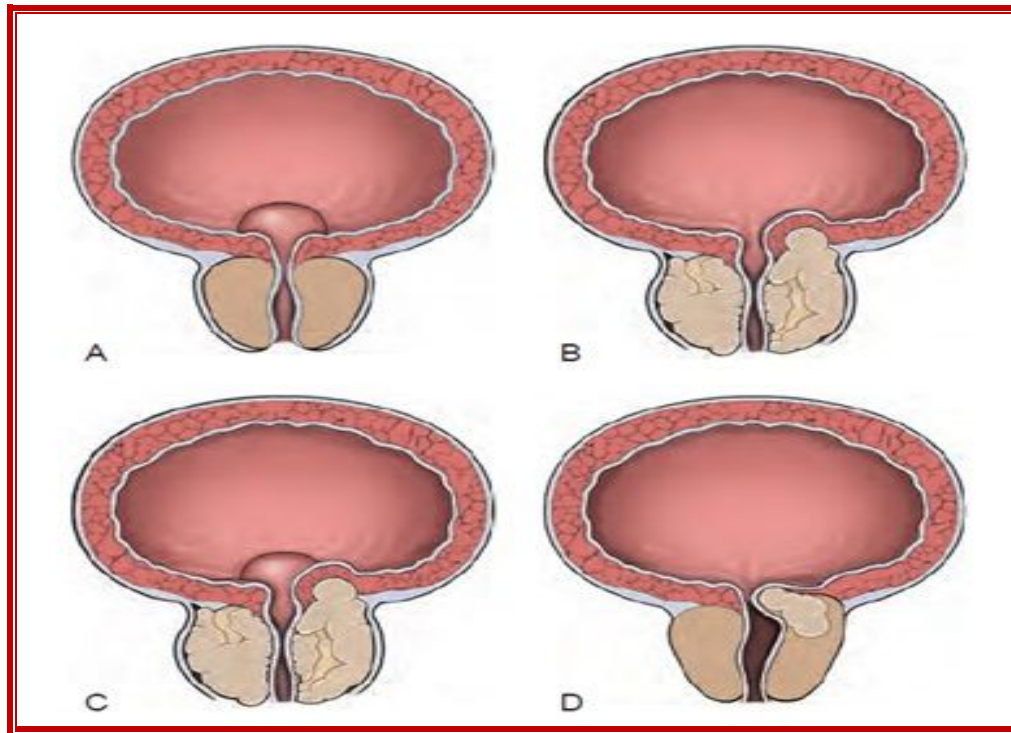
Figure 19: Prostate zones according to McNeal

Една од уникатните карактеристики на човечката простата е присуството на фиброзна капсула на простатата, која има важна улога во развојот на СДУТ (Kayne and Shugar, 1987).

Клиничките симптоми на БПХ кај човекот може да се должат не само на зголемувањето на простатата поврзано со возраста, но исто така и на уникатната анатомска структура на хуманата жлезда. Клинички докази за важноста на капсулата се наоѓаат во серија која јасно документира дека инцизијата на капсулата на простатата (трансуретрална инцизија на простатата) резултира со значително подобрување на опструкцијата на протокот на урината, и покрај фактот дека волуменот на простатата останува ист (Kletscher et al., 1992).

Големината на простатата не е во корелација со степенот на опструкција. Други фактори, како што се динамичкиот уретрален отпор, капсулата на простатата и анатомскиот плеоморфизам се поважни во настанувањето на клинички симптоми на жлездата (Jacobsen, 1997).

Во некои случаи, доминантниот раст на периуретралните нодули на вратот на мочниот меур доведуваат до проминирање на „средниот лобус“ (слика 20).



Слика 20: Анатомски карактеристики на БПХ: а) нормална простата, б, ц, д) хиперплазија на двата лобуси

Figure 20: Anatomical characteristics of BPH: a) normal prostate, b, c, d) hyperplasia of the lobes

Средниот лобус хистолошки потекнува од периуретралната зона затоа што во оваа област не постои ткиво на транзиционата зона. Сеуште не е до крај разјаснето дали растот на средниот лобус се јавува случајно без разлика дали постои основна генетска предиспозиција на овој модел на зголемување на простатата (Kletscher, 1992).

БПХ е хиперпластичен, а не хипертрофичен процес кој се состои во нето зголемување на бројот на клетки, а не во големината на клетките.

Студиите покажуваат дека повеќето од раните периуретрални нодули се исклучиво стромални по карактер. Овие мали стромални нодули личат на ембрионски мезенхими со изобилство на бледа супстанција и минимална количина на колаген. Не е јасно дали овие рани стромални нодули главно содржат фибробластни клетки или покажуваат диференцијацијата кон мазни мускулни клетки.

Спротивно на тоа, најраните нодули во транзиционата зона претставуваат пролиферација на жлезденото ткиво кое може да биде поврзано со намалување на релативната количина на строма (McNeal, 1990).

Минималната строма која се гледа првично се состои главно од зрели мазни мускули, за разлика од неинволвираното транзиционо ткиво. Овие glandularни нодули очигледно произлегуваат од новонаформирани мали канали кои се повлекуваат од постојните канали, што доведува до сосема нов дуктален систем во рамките на нодулите.

Овој тип на нова форма на жлезда е прилично редок надвор од ембрионалниот развој. Овој пролиферативен процес доведува до тесно поставување на жлезди во одредена област, како и зголемување на висината на епителот. Се чини дека постои хипертрофија на поединечните епителни клетки. Набљудуваното зголемување на транзиционата зона со возраста се чини дека е поврзана не само со зголемен број на нодули, но исто така и на зголемување на вкупната големина на зоната. Во текот на првите 20 години од развојот на БПХ, нарушувањето претежно се карактеризира со зголемен број на нодули и последователниот раст на секој нов јазол е генерално бавен (McNeal, 1990).

Потоа се јавува втората фаза на еволуција на БПХ во која постои значајно зголемување на нодулите. Додека во првата фаза, жлездените нодули имаат тенденција да бидат поголеми од стромалните нодули, во втората фаза, кога големината на нодулите се зголемува, преобладаваат главно зголемените жлездени нодули. Постои значителен плеоморфизам кај стромални/епителијални стапки кај ресецирани примероци на ткиво (Shapiro et al, 1992).

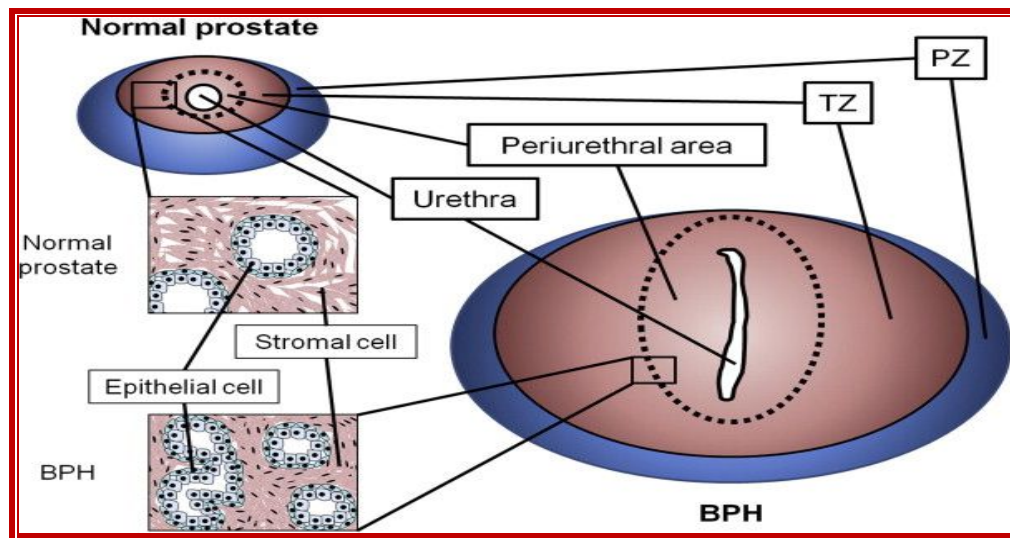
Поголемите простати, претежно оние кои се отстранети со енуклеација, демонстрираат првенствено епителијални нодули. Сепак, зголемување на стромално/епителните односи не мора да значи дека ова е „стромална болест“; стромалната пролиферацијата може да се должи на „епителијална болест“ (Franx 1976).

Мазните мускули на простатата претставуваат значителен волумен на жлездата, без оглед на точната пропорција на епителни и стромални клетки во хиперпластичната простата.

Контрактилните својства на мазните мускулни клетки во простатата се слични на оние кои се гледаат во други мазни мускулни органи.

Сепак, просторниот распоред на мазните мускулни клетки во простатата не е оптимален за создавање на контракција, но нема сомнение дека и пасивните и активните сили во простатичното ткиво играат голема улога во патофизиологијата на БПХ. Факторите кои го одредуваат пасивниот тонус на простатата остануваат нејасни (Shapiro et al, 1992).

Присуството на еластичните елементи во стромата и епителните клетки придонесуваат за пасивна сила на ткивото, независно од активната контракција на мазните мускули (Smith et al. 2000) (слика 21).



Слика 21. Распределба на стромални и епителијални клетки во нормална простата и БПХ

Figure 21. Stromal and epithelial cells distribution in normal prostate and BPH

Стимулацијата на адренергичниот нервен систем јасно резултира со динамично зголемување на уретралната резистенција на простатата. Блокадата на оваа стимулација со блокатори на  $\alpha$ -рецепторот го намалува овој одговор. Со  $\alpha$ -рецепторската блокада не се намалува пасивната тензија во простатата, која може да биде еднаква причина за зголемување на уретралниот отпор. Се претпоставува дека стромалните клетки се отпорни на ефектите од андрогената супресија и се чини дека андрогенската аблација влијае првенствено на епителните клетки (Lin et al., 2000).

Стромалните клетки имаат многу побавна стапка на раст од епителните клетки. Ефектот на андрогената супресија е првенствено да се зголеми стапката на смртност на клетките, намалувањето во бројот на стромални клетки, но за тоа да се постигне треба да поминат повеќе години од третманот.

Затоа, потребно е понатамошно проучување за да се утврди дали стромалната клетка е навистина отпорна на андрогена супресија.

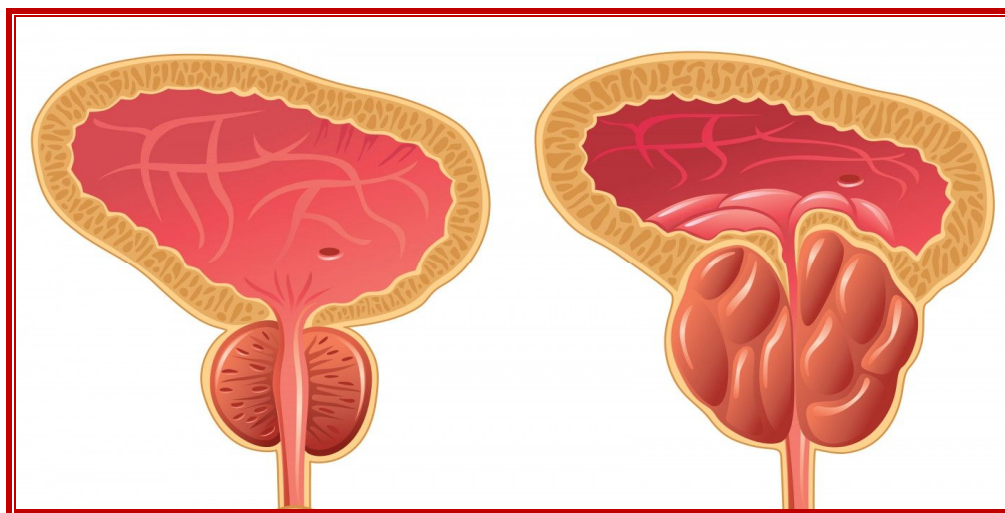
Не може да се претпостави дали хормоналната терапија има влијание врз стромата, дури и ако волуменот на стромални клетки не се намалува (Roehrborn and Schwinn, 2004).

Во „*in vitro*“ студиите, андрогените се покажа дека ги модулираат ефектите на  $\alpha$ -агонистите на мазните мускулни клетки на простатата. Ова овозможува терапијата да влијае на функцијата на стромалната клетка без да се намали апсолутниот број или волумен на клетки (Smith et al, 2000).

## 2.2. Патофизиологија на бенигна хиперплазија на простата

Од аспект на патофизиолошките промени кои ги предизвикува, бенигната хиперплазија на простатата се карактеризира со комплексни механизми. Зголемувањето на простатата го зголемува уретралниот отпор, што резултира со компензаторни промени во функцијата на мочниот меур.

Во почетокот се зголемува контрактилноста на детрузорот и се зголемува неговиот притисок, што е потребно за одржување на уринарниот проток во присуство на зголемен отпор на одлив на урината (Shapiro, 1990) (слика 22).



Слика 22: Обструиран уретрален проток како резултат од зголемување на простатата

Figure 22: Obstructed urethral flow as result of enlarged prostate

Промените на мочниот меур предизвикани од опструкција заради зголемен притисок на простатата врз уретрата се одвиваат во две фази.



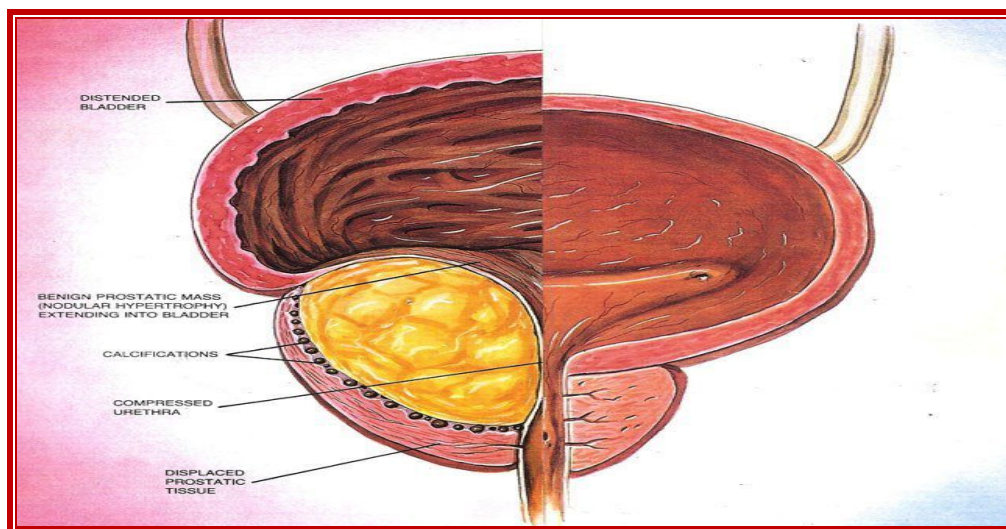
Во првата фаза на промени настанува хипертрофија на детрузорот заради напрегањето на истиот да го надмине отпорот на опструкцијата.

Заради тоа во почетокот се јавува нарушување за сметка на функцијата за складирање на мочниот меур. Хипертрофијата на детрусорот доведува до трабекулација на мочниот меур што се гледа во напредната фаза на БПХ.

Ова зголемување во мускулната маса, кое се јавува како одговор на зголемен интравезикален притисок за одржување на уринарниот проток, е поврзано со значајни интра-и екстрацелуларни промени во клетките на мазните мускули кои водат кон последователна детрусорна слабост (Levin et al, 2000) Реакцијата на мочниот меур на опструкцијата од БПХ е начин на адаптирање на детрузорот на ново настанатата анатомска промена.

Хипертрофичните промени на детрузорниот мускул предизвикани од опструкцијата, соединети со промени поврзани со возраста и кај мочниот меур и кај функцијата на нервниот систем, доведува до уринарна фреквенција, итност иноктурија (ноќно мокрење), најчести први појави поврзани со БПХ.

Исто така е јасно дека јачината на СДУТ кај мажите со БПХ е поврзана повеќе со промени во функцијата на мочниот меур отколку директно од опструкцијата. Околу една третина од мажите и понатаму имаат значајна дисфункција во празнење и најчестосимптоми на складирање по хируршко отстранување на опструкцијата (Abrams et al, 1979) (слика 23).



Слика 23. Промени на мочниот меур заради субвезикална опструкција од зголемување на простатата

Figure 23. Bladder changes as result of subvesical obstruction due to enlarged prostate

Втората фаза од промените на мочниот меур настанува како резултат на декомпензација на детрузорот и се јавува намалена детрузорна контрактилност која се поврзува со понатамошно влошување на СДУТ кое клинички се манифестира со ослабен млаз, колебање, зголемување на резидуалната урина и (во помал број случаи) неможност за мокрење (Shapiro, 1990).

Акутната уринарна ретенција (АУР), која може да биде компликација на прогредирањето на БПХ, не треба да се смета за неизбежен резултат на овој процес. Многу пациенти кои презентираат АУР имаат повеќе од соодветна детрузорна функција, со одреден анамнестички настан (ексцес во консумирање алкохол, разладување, грип и сл.) кој води до комплетна опструкција (Jacobsen, 1997).

### **2.3. Симптоми на бенигна хиперплазија на простата**

Бенигна хиперплазија на простатата е нарушување кое е една, но сигурно не и единствена причина за појава на симптоми на долниот уринарен тракт (СДУТ) кај мажите кои стареат, а се опишани како „машки СДУТ“. До неодамна постоеше размислување дека клиничките симптоми на т.н машки СДУТ (во минатото погрешно нарекуван „простатизам“) настанува едноставно поради зголемување на уретралниот отпор поврзан со зголемувањето на волуменот на простата. Сега е јасно дека значителен дел од машките СДУТ се должи на декомпензација или замор на детрузорот поврзана со возраста и други состојби како што се полиурија, нарушувања на спиењето и разни системски состојби кои не се поврзани со мочниот меур и/или простатата (Roehborn et al., 2008).

Слични симптоми како при БПХ можат да настанат од било која друга опструкција, како што е уретрална стриктура или во состојби во кои има нарушување на контрактилноста на детрузорот. Ова доведе до заклучок дека СДУТ најчесто може да се поврзат со зголемен отпор на излезот на мочниот меур (ВОО - bladder outlet obstruction), опструкција, која настанува како резултат на бенигна опструкција на простатата. Симптомите на долниот уринарен тракт се поврзани со опструкција и зголемување на отпорот на излезот на мочниот меур, со нарушување на контрактилноста на мочниот меур или со комбинација од двете (Chapple et al, 2008).



Симптомите поврзани со микција, како што се капење и испрекинатост се јавуваат кај двата пола, но се почести кај мажите и предизвикуваат значителни пречки во квалитетот на животот (Reynard et al, 1996).

Симптомите на складирање (капацитет) на мочниот меур во моментот се во голема мера опфатени со терминот „синдром на хиперактивен мочен меур“ и се дефинирани како итност, фреквенција, ноктурија и потреба за доизмочување за кои се верува дека се во корелација со хиперактивноста на детрузорот на мочниот меур. Овие симптоми имаат тенденција да бидат повеќе вознемирувачки отколку болни, особено ако тие се поврзани со инконтиненција (Abrams et al, 2003).

Хистолошкиот процес на БПХ почнува веќе од 40-годишна возраст, но не сите мажи кај кои тој се случува веднаш имаат изразени СДУТ. Кај оние кај кои се појавуваат СДУТ, некои имаат но некои и нема да имаат зголемување на волуменот на простатата. Почетната состојба на зголемување на волуменот на простата без појава на СДУТ во литературата е опишана како бенигно простатично зголемување (BPE). Обструкцијата (BOO) исто така може да биде присутна со или без СДУТ и со или без BPE и во некои случаи на BOO (т.е. стриктура, итн.) постои и кај мажи со БПХ (Roehrborn, 2008).

Не постои глобално прифатена епидемиолошка дефиниција за БПХ, а со тоа и стапката на преваленца и инциденца мора да биде гледана во контекст на дефинициите избрани од страна на истражувачот кој дава објаснување за податоците.

Во сите објавени студии и покрај значително различниот дел од мажите кои прикажуваат умерени до тешки симптоми, јасен тренд кој се забележува е зголемување на симптом збирот со напредокот на возраста. Општо земено, во сите вкрстени студии волуменот на простатата измерен ехотомографски, се покажа дека полека се зголемува со напредување на возраста (Martin, 2014).

Во однос на епидемиологијата на БПХ, аналитичките податоци од епидемиолошки студии сугерираат ограничено влијание на класичните детерминанти како што се религијата, социо-економски фактори, сексуална активност, внес на алкохол, хипертензија, диетални фактори и други на настанувањето на БПХ. Има несигурни и дискутабилни докази во врска со пушењето и некои докази што сугерираат диететски фактори, гојазност и зголемениот BMI како детерминанти на сериозност на болеста (Lu, 2014).

## 2.4. Рецептори и изоензими во регулација на зголемувањето на простатата

Постоењето и познавањето на рецепторите во клетките на простатата, стромални или епителни, овозможува растот на простатата и симптомите предизвикани со тоа да се стави под контрола и да се одреди видот на терапијата која ќе ја спречи еволуцијата на БПХ.

Во простата се детерминирани неколку типови рецептори и изоензими:

- ⇒  $\alpha$ -адренорецептори (тип А и В);
- ⇒ ендотелински рецептори;
- ⇒ каликреин и каликреински рецептори и
- ⇒ изоензим фосфодиестераза.

Детерминирањето и номенклатурата на  $\alpha$ -адренорецептори е стандардизирана и усогласена во номенклатурата врз основа на фармаколошките и молекуларни студии (Hieble et al, 1995).

Истражувањата покажуваат дека  $\alpha 1$ -А е најзастапен адренорецепторен подтип присутен во простатата. Исто така тој јасно посредува во одржувањето на активниот тонус на мазните мускули во простатата кај човекот. До сега сè уште не е разјаснето дали други фактори можат да ја регулираат контракцијата со мазни мускули (Lepor et al, 1993a, 1993b; Price et al, 1993).

Физиолошката улога на овој моќен контрактилен агенс во функцијата на мазните мускули во простата сеуште не е јасно дефинирана. Различни компоненти на системот каликреин-кинин (на пример, брадикинин) може да играат улога во регулирањето на пролиферацијата и контракцијата на мазните мускули во простатата (Walden et al, 1999; Srinivasan et al, 2004).

Присуството на изоензими на фосфодиестераза тип 4 и тип 5 во простатата и детрузорниот мускул на мочниот меур подразбира дека инхибиторите на 5-фосфодиестеразата може да бидат соодветни терапевтски опции за СДУТ поврзани со БПХ (Uckert et al, 2001, 2008, 2009).

Всушност, плацебо-контролираните испитувања потврдија корисен ефект на комерцијално достапни лекови за лекување на еректилна дисфункција кај мажи со СДУТ и БПХ (McVary et al, 2007; Roehrborn et al, 2008; Stief et al, 2008).

Адренергичната стимулација во простатата може да надмине едноставна мазна мускулна контракција. Познато е дека адренергичните невротрансмитери ја регулираат експресијата на контрактилните протеински гени во срцевите миоцити (Kariya et al, 1993) и се вклучени во развојот на срцевата хипертрофија (Matsui et al, 1994).

Стимулацијата на автономниот нервен систем може да придонесе за настанување и/или влошување на СДУТ кај мажи со БПХ. Активноста на автономниот нервен систем, мерена според стандардни физиолошки тестови, плазма и уринарни катехоламини, корелира позитивно со симптомите на БПХ (Mecvari et al., 2005).

### **3. Дијагноза на бенигна хиперплазија на простата**

Преваленцата и стапките на инциденца на БПХ мора да бидат видени во содејство затоа што не постои глобално прифатена епидемиолошка дефиниција на БПХ. Преваленцата на БПХ може да се пресмета врз основа на хистолошки критериуми (преваленција на аутопсија) или на клинички критериуми (клиничка преваленца). Клиничките дефиниции варираат широко заради што полесно е да се одреди хистолошката преваленца на БПХ (Trueman, 1999).

#### **3.1. Симптоми на долен уринарен тракт**

Од прагматична гледна точка изготвен е прашалник за квантификација на сериозноста и фреквенцијата на СДУТ. Ова е од особено значење за БПХ како болест која ретко е фатална и се карактеризира со директно влијание врз квалитетот на животот на пациентите.

Развојот, валидацијата и преводот со лингвистичка валидација на стандардизиран прашалник од седум прашања т.н меѓународен простата симптом скор прашалник (IPSS) е клучна алатка во клиничкото испитување на СДУТ и БПХ (Barry et al, 1992, O'Leary et al, 1992).

Овој прашалник е составен дел на секоја епидемиолошка студија која се однесува на БПХ, како и студии за третман на БПХ, и е достапен со валидни преводи на многу јазици што овозможува меѓународно споредување на податоците. Секое прашање на IPSS се бодува од 0 до 5 поени, што резултира со вкупен број на бодови кои може да се движат од 0 до 35.

Во овој прашалник вкупниот резултат е од 0 до 35 поени; симптоми со збир од 0 до 7 поени се класифицирани како лесни симптоми, од 8 до 19 поени како умерени (средно изразени) симптоми и од 20 до 35 поени, како тешки симптоми (Barry et al., 1992).

Кога прашалникот е администриран од страна на специјалист (иако прашалникот се препорачува да биде „самоевалуација“), многу од грешките во пополнувањето на прашалникот исчезнуваат. Употребата на дополнителното прашање за квалитетот на животот може да биде корисно во спроведувањето и следењето на третманот (Barry, 1995).

Меѓународниот прашалник за одредување на симптомите на долен уринарен тракт исто така, треба да биде примарна детерминанта во следење на одговорот на третманот или прогресијата на болеста во периодот на следење.

Социоекономските фактори не влијаат на одговорите на прашалникот и најрелевантни одговори се добиваат кога прашалникот го пополнува пациентот. Сепак постојат суптилни разлики во разбирањето на прашањата, како и различната перцепција на симптомите, подготвеност да се признаат симптомите, прифаќање на симптомите како природен знак на стареење и друго (Moon et al, 1994).

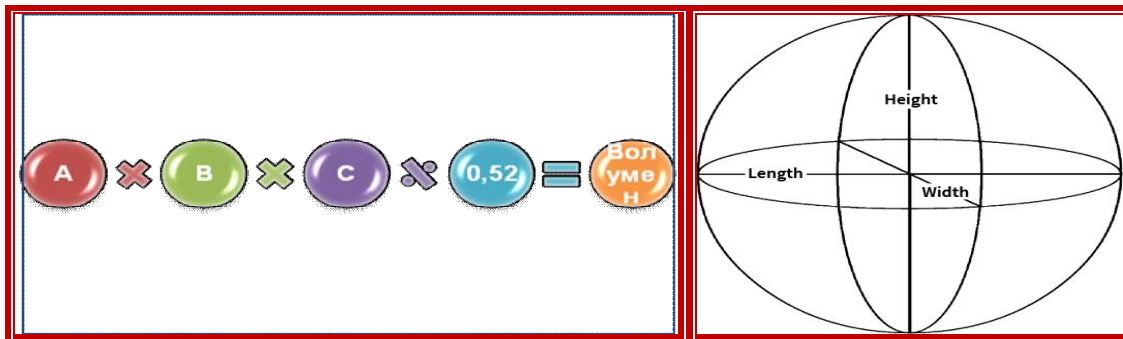
Дијагнозата на бенигната простатична хиперплазија иницијално се поставува според возраста и симптомите на долен уринарен тракт. Со оглед на тоа дека со напредување на возраста простата подолг временски период се „храни“ со тестостерон односно дихидротестостерон, очекувано е дека повозрасните мажи ќе имаат поголема простата, а со тоа и поизразени СДУТ.

### **3.2. Одредување на големината и волуменот на простатата**

Големината на простатата како и конзистенцијата, присуството на нодули и простатичната структура може да се проценат со дигито-ректален преглед (ДРП). Дигиторекталниот преглед сепак има тенденција да ја потцени вистинската големина на простатата за разлика од трансректалната ехосонографија (TRUS) или магнетната резонанца (MP) на пример, кои даваат поверодостојни податоци за нејзиниот волумен. Испитувањето на простатата, како скрининг за испитување на ракот на простата, ги потврди значајните грешки поврзани со ДРП-процената за големината на простатата (Pinsky, 2006).

Големината на грешката во одредување на претпоставената големина со ДРП се зголемува со зголемување на волуменот на простатата од 25% до 50% или повеќе (Roehrborn et al, 1997).

За целите на епидемиолошките студии, TRUS и MP мерењата се најсоодветни, иако MP иследувањата од економска гледна точка се несоодветни кога се спроведуваат лонгитудинални испитувања на поголема популација. Мерењето на волуменот на простата со ехосонографија и користење на елипсоидна волуменска формула се најшироко прифатена мерка за одредување на волуменот на простатата, со разумна статистичка грешка, особено кога се изведуваат од еден или повеќе добро обучени дијагностичари (Sech et al, 2001) (слика 24).



Слика 24:Формула за пресметување на волумен на простата  
Figure 24: Formula for prostate volume calculation

Тродимензионалната TRUS овозможува уште попрецизни мерења на волуменот на простата иако ваквата технологија не е достапна во повеќето институции (Giubilei et al, 2005).

### 3.3. Простата-специфичен антиген

Простата-специфичен антиген (PSA) е каликреински протеин произведен од жлездените клетки во транзиционата зона на простатата. Во оваа зона се појавува и бенигната простатична хиперплазија. Периферната зона на простатата во која се појавува 80% од карциномот на простата, продуцира мала количина PSA. Овој ензим учествува во ликвефакцијата на семенскиот коагулум и игра важна улога во плодноста. Највисоките количини на PSA се наоѓаат во семената течност, но дел од продуцираниот PSA излегува од простатата и може да се најде во серумот (Hara et al., 1971; Li et al., 1973, 1975; Wang et al., 1979).

Растечките нивоа на PSA во серумот се поврзани со карциномот на простата, но не е специфичен само за тоа заболување на простатата. Нивото на PSA исто така има тенденција да се зголемува кај мажи со БПХ, односно по грам простатично ткиво, и е добар маркер за одредување на волуменот на простатата. Нивоата на PSA обично се покачени кај мажи со акутен бактериски простатит (Lovgren et al., 1995).

Од 1986 година, кога тестовите за мерење на серумските нивоа на PSA станаа стандарди во клиничка пракса, раната дијагностика и третман на карциномот на простата е револуционизирана. PSA тестирањето не само што помага да се идентификуваат мажи кај кои биопсијата на простатата би била соодветна, туку исто така помага и во проценувањето на одговорот на терапијата, утврдувањето на прогресијата на болеста и во својата најконтроверзна улога, скринингот за карцином на простата (Chou et al., 2011; Allan et al., 2011; Haythorn et al., 2011).

### **3.3.1. Биохемиска структура на простата специфичен антиген**

Простата специфичен антиген (PSA) е 33-kd протеин кој се состои од еден ланец на гликопротеин со 237 аминокиселински остатоци, 4 странични синцири на јаглени хидрати и повеќе дисулфидни врски. Тој е хомологен со протеазите на семејството каликреини. Простата специфичниот антиген може да се нарече хуман жлезден каликреин hK-3 за да се разликува од hK-2, друг маркер на карциномот на простата со кој има 80% хомологија. Третиот каликреин, hK-1, се наоѓа главно во панкреасот и бубрежното ткиво, но покажува 73% и 84% хомологија со PSA. Поради сличностите помеѓу овие каликреини, постои загриженост дека и поликлоналните и моноклоналните анализи може да имаат вкрстена реактивност, што може да влијае на мерењата на PSA. Малку моноклонални анти-PSA имуноглобулини Gs (IgGs) се вкрстуваат со hK-2. Идентификувани се епитопи кои се единствени за PSA, без поседување на вкрстена реактивност кон hK-2. Ова доведе до развој на ултрасензитивни имуноанализи кои се специфични за PSA и hK-2, како и анализи кои се целосно вкрстено-реактивни со двата протеини (Lovgren, 1995).

Простата специфичниот антиген се наоѓа првенствено во епителните клетки на простатата и во семената течност, така што неговата специфичност е голема.

Точниот механизам со кој PSA пристапува до серумот е непознат, но предложен е можен механизам. Луменот на простатата содржи највисока концентрација на PSA во телото. Постојат голем број на бариери помеѓу glandуларниот лумен и капиларите, вклучувајќи ги и базалната мембрана на жлездите, простатичната строма и ендотелијалните клетки на капиларите. Болестите како што се инфекција, воспаление и малигна неоплазма можат да предизвикаат дефект во овие бариери, овозможувајќи поголема количина на PSA да влезе во циркулацијата (Chou et al., 2011).

Нивоата на PSA може драстично да се зголемат при инфекција на простатата, но тие се враќаат на референтниот опсег откако инфекцијата ќе помине. Енергичната масажа на простатата, исто така, може да предизвика кратко зголемување на нивото на PSA. Ниски концентрации на PSA се идентификувани во уретралните жлезди, ендометриумот, нормалното ткиво на градите, мајчиното млеко, ткивото на плунковната жлезда и урината на мажи и жени. Простата специфичниот антиген, исто така, се наоѓа во серумот на жени со рак на дојка, бели дробови или рак на матката и кај некои пациенти со бубрежен карцином (Allan et al., 2011).

Стандардниот референтен опсег од (0.0 ng/ml до 4.0 ng/ml) на простата специфичен антиген (PSA) не ги зема предвид промените на волуменот на простатата кои се поврзани со развојот на бенигна хиперплазија на простатата.

Според (Oesterling et al., 1993), користењето на референтни вредности поврзани со возраста може да ги подобри стапките на откривање на карциномот кај помладите мажи и ќе ја зголеми специфичноста на PSA-тестирањето кај постарите мажи. Тие објавија целосна специфичност од 95% со следните референтни вредности (табела 3).

Табела 3. Референтни вредности на PSA според возраст  
Table 3. Refferent values of PSA according to age

<b>Возраст / Age (years)</b>	<b>Референтни вредности (ng/ml) / Refferent values (ng/ml)</b>
40 - 49	0 – 2.5
50 - 59	0 – 3.5
60 - 69	0 – 4.5
70 - 79	0 – 6.5

Употребата на специфични референтни вредности во клиничката пракса резултира со дијагноза на малигна неоплазма на простатата кај мажи помлади од 60 години, на сметка на повеќе негативни наоди од биопсија. Сепак, раните, потенцијално курабилни карциноми треба да се дијагностицираат во оваа возрасна група. Зголемувањето на бројот на мажи во петтата и шестата декада од животот, кои се дијагностицираат со карциноми се резултат на употребата на референтните вредности за возраста како дополнување на PSA, густината или дензитетот и PSA брзината (Hara et al., 1971).

### **3.4. Дополнителни анализи**

Дополнителните анализи треба да се разгледаат по првичната евалуација, ако постои голема веројатност дека СДУТ на пациентот не може да биде резултат на БПХ. Пациентите со нормални првични наоди и само блага симптоматологија на IPSS (резултати 0 до 7), или дури и оние кои имаат поумерени симптоми, но се минимално вознемирени од тоа, немаат потреба од дополнителна дијагностичка евалуација. Мажите кои имаат развиено сериозни компликации треба да се третираат хируршки во повеќето случаи.

Уринарниот проток, мерење на резидуална урина и уродинамски испитувања се соодветни тестови кои треба да се земат предвид при евалуација на мажи со умерени до тешки симптоми (IPSS 8-35) (Kaplan et al., 2006).

Цистоскопијата не треба да се прави рутински, но е неопходна за време на подоцнежната евалуација, ако се планира хируршки третман на БПХ. Процентот на уринарниот проток и резидуална урина генерално се препорачани тестови, а најчесто се препорачуваат видеоуродинамските иследувања (Abrams et al., 2009; Jones et al., 2010; Oelke et al., 2013).

Урофлометријата вклучува електронско снимање на уринарниот проток во тек на микција. Тоа е чест, неинвазивен уродинамски тест кој се користи во дијагностичката евалуација на пациенти со симптоми на БПХ. Резултатите од урофлоуметријата не се специфични за причините за симптомите.

Изразено ниска стапка на проток може да биде предизвикана од опструкција (на пример, хиперпластична простата, стриктура на уретрата, меатална стеноза) или со хипоконтрактибилност на детрузорот.



Заклучоците во врска со урофлоуметријата сè уште важат како дополнителни анализи во дијагностиката на БПХ (McConnell et al, 1994):

- ⇒ мерењата на протокот на урина низ уретрата е релевантен ако волуменот на исполнетост на мочниот меур е од 125 до 150 мл;
- ⇒ урофлоуметријата е единствениот најдобар неинвазивен уродинамски тест за откривање на опструкција на долниот уринарен тракт;
- ⇒ максималниот проток ( $Q_{\max}$ ) е поспецифичен за идентификување на пациенти со бенигна обструкција отколку просечниот проток ( $Q_{\text{ave}}$ );
- ⇒ иако  $Q_{\max}$  се намалува со напредување на возраста, во моментот нема препораки за корекција во однос на возраста на пациентите во клиничката пракса и
- ⇒  $Q_{\max}$  помал од (15 ml/sec) не прави разлика помеѓу опструкција и декомпензација на мочниот меур (хипотонија на детрусор) која е присутна кај 9% до 48% од мажите (Osman et al, 2014).

### **3.5. Компликации од бенигна хиперплазија на простата**

Природниот тек на БПХ се однесува на прогнозата на болеста со текот на времето. Важно е што е можно подобро да се разбере природниот тек на било која болест затоа што бенефитот и ризиците од терапевтскиот пристап секогаш треба да бидат во баланс со ризикот од едноставно следење и набљудување на болеста (т.н природен тек). Всушност степенот до кој природниот тек ќе се набљудува зависи од сериозноста на болеста и ризиците на терапевтскиот пристап (Chapple, 1997).

Компликациите на прогресивната БПХ се ретки, и најголем дел од знаењето за ова доаѓа од студиите на мажи кои се јавуваат за лекување со такви компликации отколку да се анализираат кохорти на мажи со цел да се добие дијагноза за настанувањето на компликации (Sech, 1997).

Како најчести компликации се јавуваат:

- ⇒ акутна уринарна ретенција;
- ⇒ калкулоза на мочниот меур;
- ⇒ декомпензација на мочниот меур;
- ⇒ уринарна инконтиненција;
- ⇒ инфекции на уринарниот тракт;
- ⇒ опструктивна уропатија и азотемија и

⇒ хематурија.

Сите релевантни параметри, како што се сериозноста на симптомите и фреквенцијата, потешкотиите, специфичен за болест квалитет на живот, максималниот проток и волуменот на простатата имаат тенденција да се влошат со напредокот на возраста.

Сепак, пријавени корелации помеѓу овие параметри, како и уродинамичките студии за проток на притисок се воопшто малку, со неколку исклучоци (Sech et al., 1997).

Силни корелации постојат помеѓу сериозноста на симптомите и фреквенцијата, потешкотиите, квалитетот на живот и зборовите за влијание врз одредени функции (еректилна функција, психолошка состојба и сл.), (Roehrborn et al, 1996).

Компликации на СДУТ и БПХ како што се смртност, инфекции на уринарниот тракт, декомпензација на мочниот меур, камења на мочниот меур, хематурија, уринарна инконтиненција, влошување на горниот уринарен тракт со ренална инсуфициенција и други, генерално се ретки кај соодветно следени пациенти.

Двата најзначајни настани кои укажуваат на прогресија на БПХ се:

- ⇒ акутна уринарна ретенција (АУР) и
- ⇒ потреба за хируршки третман на БПХ.

Овие две компликации се до одреден степен предвидливи имајќи ги предвид основните параметри кои ги претставуваат најзначајните ризик фактори (McConnell et al, 1998):

- ⇒ напредок на возраста;
- ⇒ зголемен волумен на простатата и
- ⇒ повисоки серумски нивоа на PSA.

#### **4. Медикаментозен третман на бенигна хиперплазија на простата**

Медикаментозната терапија на СДУТ и БПХ вклучува

- ⇒  $\alpha$ -адренергични блокатори;
- ⇒ инхибитори на  $5\alpha$ -редуктаза;
- ⇒ ароматаза инхибитори и
- ⇒ бројни растителни екстракти.

Алфа адренергичните блокатори и инхибиторите на 5 $\alpha$ -редуктаза и нивната комбинација се важни, бидејќи безбедноста и ефикасноста на лековите во овие групи се детално испитувани, и овие лекови се широко препорачани за лекување на СДУТ и БПХ. Нивната употреба претставува „златен стандард“ во медикаментозниот третман на БПХ (EAU Guidelines, 2020).

Останати терапии вклучуваат

- ⇒ антимускарински лекови;
- ⇒  $\beta$ 3-агонисти;
- ⇒ фосфодиестераза инхибитори и
- ⇒ неколку комбинации на овие агенсии.

Растителните екстракти се исто така од интерес бидејќи ова се суплементи кои се широко користени во некои делови на светот и покрај недостатокот на релевантни податоци од клинички испитувања. Со оглед на тоа што растителни екстракти не се класифицирани како лекови, маркетингот и побарувањата не се критички разгледани од страна на регулаторните агенсии (Gerber, 2002).

Потенцијалната улога на медикаментозната терапија е да се спречи развојот на СДУТ или БПХ или нејзината прогресија. Превентивното следење и терапија треба да се започне пред петтата деценија од животот што се совпаѓа со развојот на БПХ (Partin et al., 2000).

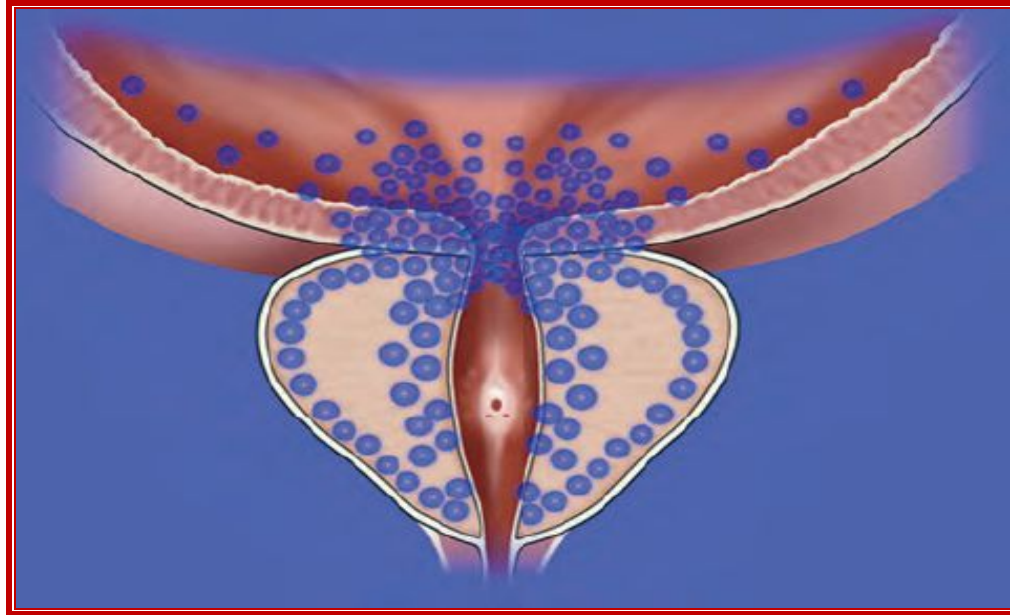
Долгорочната изложеност на лекови која може да предизвика несакани ефекти и трошоците за терапијата ја ограничуваат примената на превентивна терапија.

Со оглед на тоа што нема клинички, биохемиски или генетски предиктори на развојот или прогресијата на БПХ, секој маж има потенцијален ризик од настанување БПХ. Идентификувањето на оние лица кои се предиспонирани да развијат СДУТ или БПХ, овозможуваат порано започнување на активно следење како профилакса. Постои доказ дека мажите со многу големи простати (и обично повисоки вредности на PSA) се изложени на поголем ризик за развој на уринарна ретенција (Jacobsen et al., 1997).

Медикаментозниот третман со 5АРИ (финастерид или дутастерид) може значително да го намали ризикот од развој на акутна уринарна ретенција (McConnel et al., 1998).

#### 4.1. Терапија со $\alpha$ -адренергичните блокатори

Основната причина за користење на  $\alpha$ -адренергичните блокатори во третманот на СДУТ е врз основа на хипотезата дека патофизиологијата на СДУТ е делумно предизвикана од бенигната обструкција на излезот на мочниот меур, која е посредувана од  $\alpha_1$ -адреноцепторите на мазните мускули на тригонумот и вратот на мочниот меур и простатата (Caine et al., 1975, 1978) (слика 25).



Слика 25: Дистрибуција на  $\alpha_1$ -рецепторите во долниот уринарен тракт  
Figure 25: Distribution of  $\alpha_1$ -receptors in lower urinary tract

Основната причина за користење на  $\alpha$ -адренергичните блокатори во третманот на СДУТ е врз основа на хипотезата дека патофизиологијата на СДУТ е делумно предизвикана од бенигната опструкција на излезот на мочниот меур, која е посредувана од  $\alpha_1$ -адреноцепторите на мазните мускули на тригонумот и вратот на мочниот меур и простатата (Caine et al., 1975, 1978) (слика 25).

##### 4.1.1. Механизам на дејство на $\alpha$ -блокатори

Алфа блокаторите имаат за цел да го инхибираат ефектот на ендогено ослободување на норадреналин од мазните мускулните клетки во простатата и со тоа го намалуваат тонусот на простатата и ВОО (Michel et al., 2006)

Сепак,  $\alpha$ -блокаторите имаат мал ефект и врз уродинамички утврдениот излез на мочниот меур односно тригонумот и вратот на мочниот меур.

Други механизми на дејствување може да бидат релевантни во анти адренорецепторската терапија. Така на пример,  $\alpha_1$ -адренорецептори лоцирани надвор од простатата (на пример, мочниот меур и/или рбетниот мозок) и  $\alpha_1$ -адренорецепторни подтипови ( $\alpha_{1B}$  адренорецептори или  $\alpha_{1D}$  адренорецептори) може да играат улога како посредници на ефектите. Распределеноста на  $\alpha$ -адренорецепторите во крвните садови, други мазни мускулни клетки надвор од простатата и централниот нервен систем може да бидат причина за настанувањето на несакани ефекти (Kortmann et al., 2003).

За лекување на симптомите на БПХ достапни  $\alpha$ -блокатори се:

- ⇒ алфузозин хидрохлорид (алфузозин);
- ⇒ доксазозин мезилат (доксазозин);
- ⇒ силодозин;
- ⇒ тамсулозин хидрохлорид (тамсулозин) и
- ⇒ теразосин хидрохлорид (теразосин).

Од нив заради својата супраселективна блокада со најмалку несакани ефекти е тамсулозинот. Иако резултираат со различни формулации и различни профили на фармакокинетиката и толерантноста, севкупното клиничко влијание на различните формулации е слично (Boyle et al., 2001).

Индиректните споредбени анализи и недостигот на податоци од директни компаративни анализи помеѓу  $\alpha$ -блокаторите укажуваат на тоа дека сите тие имаат слична ефикасност кога се соодветно дозирани (Djavan et al., 2004).

Целосните ефекти од лекот се постигнуваат за неколку недели, но значително подобрување на симптомите во однос на плацебо може да се случи за неколку часа до денови (Michel et al., 1998).

Контролираните студии покажуваат дека  $\alpha$ -блокатори обично го намалуваат IPSS за околу 30-40% и влијаат на зголемување на Qmax за околу 20-25% (Boyle et al., 2001).

Алфа блокаторите можат да ги намалат подеднакво симптомите на долен уринарен тракт кои се однесуваат и на складирањето и на празнењето. Големината на простатата не влијае на  $\alpha$ -блокаторската ефикасност, но според резултатите од долгорочните студии се чини дека  $\alpha$ -блокаторите се поефикасни кај пациенти со помали простати (под 40 ml) (Boyle et al., 2001).

Ефективноста на  $\alpha$ -блокаторите е слична кај сите возрасни групи т.е е независна од возраста на пациентите со БПХ (Michel, 1998).

Алфа блокаторите не ја намалуваат големината на простатата ниту ја спречуваат АУР.

Сепак, намалување на IPSS и подобрување на  $Q_{\max}$  за време на терапијата со  $\alpha$ -блокатор се чини дека се одржува во текот на најмалку четири години (Roehborn et al., 2006).

Дистрибуцијата во ткивата, селективноста на различни подтипови и одредени фармакокинетски профили кај различни формулации може да придонесат за профилирање на одредени лекови.

Најчести несакани дејства на  $\alpha$ -блокатори се

- ⇒ астенија;
- ⇒ вртоглавица и
- ⇒ (ортостатска) хипотензија.

Вазодилатационите ефекти се најизразени кај доксазозин и теразосин, и се поретки за алфузосин и тамсулозин (Nickel et al., 2008).

Пациентите со кардиоваскуларни коморбидитети и/или вазоактивна терапија може да бидат подложни на вазодилатација и хипотензија индуцирана од  $\alpha$ -блокаторот (Barendrecht et al., 2005).

Во 2005 година беше пријавен негативен окуларен настан наречен интраоперативен флопирачки ирис синдром (ИФИС) кај пациенти кои се оперирани од катаракта. Направената мета-анализа за појава на ИФИС по изложеност на алфузосин, доксазозин, тамсулозин или теразосин покажа зголемен ризик за сите подтипови на  $\alpha$ -блокатори (Chang et al., 2005).

Препораките се да не се иницира третман со  $\alpha$ -блокатор пред закажаната операција на катаракта и офталмологот да биде информиран за употребата на  $\alpha$ -блокатор (Chatziralli et al., 2011).

Заклучоците од систематскиот преглед на литературата се дека  $\alpha$ -блокаторите не влијаат негативно на либидото, имаат мал корисен ефект врз еректилната функција, но понекогаш предизвикуваат абнормална ејакулација. Иницијално, се сметаше дека оваа абнормална ејакулација е ретроградна, но поновите податоци покажуваат дека тоа се должи на намалување или отсуство на семената течност за време на ејакулација, при што помладата возраст е очигледен ризик фактор (Van Dijk et al., 2006).

Алфа блокаторите се сметаат за прва линија лекување на машки СДУТ затоа што имаат брз почеток на дејството, добра ефикасност и ниска стапка и сериозност на несакани настани. Сепак,  $\alpha$ -блокаторите не ја спречуваат појавата на уринарна ретанција или потребата од хируршка интервенција (Roehrborn et al., 2006).

Алфа адренергичните блокатори може да се класифицираат според  $\alpha$ -адреноцепторската селективност и полуживотот на елиминација во серумот (табела 4).

Табела 4: Видови и доза на  $\alpha_1$ -блокатори

Table 4: Types of  $\alpha_1$ -blockers

Класа на $\alpha$ -блокатори / <b>Alpha blocker class</b>	Доза / <b>Dose</b>
<b>Неселективни / Nonselective</b>	
Феноксibenзамин / <b>Phenoxibenzamine</b>	10 mg. два пати дневно / <b>10 mg twice daily</b>
Празосин / <b>Prazosine</b>	2 mg. два пати дневно / <b>2 mg twice daily</b>
Алфузосин / <b>Alfuzosin</b>	2.5 mg. два пати дневно / <b>2,5 mg twice daily</b>
Индорамин / <b>Indoramine</b>	20 mg два пати дневно / <b>20 mg twice daily</b>
<b>Со продолжено дејство / With prolonged activity</b>	
Теразосин / <b>Terazosin</b>	5 или 10 mg/ден / <b>5 or 10 mg/daily</b>
Доксазосин / <b>Doxazosin</b>	4 или 8 mg/ден / <b>4 or 8mg/daily</b>
<b>Супраселективни (<math>\alpha_1</math>) / Suprasedective (<math>\alpha_1</math>)</b>	
Тамсулосин / <b>Tamsulosin</b>	0.4 mg/ден / <b>0,4 mg/daily</b>

Во 1977 година опишани се два подтипа на  $\alpha$ -рецептори: подтип  $\alpha_1$  и подтип  $\alpha_2$  рецептор (Berthelsen et al., 1977).

Празосинот е првиот  $\alpha$ -антагонист на адренорецептор кој се употреби во третманот на СДУТ и БПХ (Hedlund et al., 1983).

Ефикасноста на феноксибензаминот и празосинот е компарабилна, но празосинот подобро се толерира (Lepor et al., 1989).

Празосинот и алфузосинот како  $\alpha$ -антагонисти треба да се дозираат два пати на ден заради релативно краткиот полуживот на елиминација (Jardin et al., 1994).

Следниот чекор во еволуцијата на терапијата со  $\alpha$ -блокатори беше идентификација на фармаколошки агенси кои ќе имаат подолг полуживот на елиминација што ќе дозволи администрирање на лекот еднаш дневно. Ефективни и ефикасни за вакво администрирање се покажаа:

- ⇒ теразосин (Lepor et al., 1992);
- ⇒ доксазосин (Gillenwater et al., 1995);
- ⇒ тамсулозин (Chapple et al., 1997) и
- ⇒ алфузосин со продолжено ослободување (McNeill et al., 2005).

Од особена важност за супраселективниот тамсулозин е што делува на мазната мускулатура на долниот уринарен тракт и простатата. Заради тоа се избегнува хипотензивниот ефект на останатите неселективни  $\alpha$ -блокатори.

При ординирање на терапија особено на неселективните  $\alpha$ -блокатори треба да се има предвид интеракцијата со другите лекови:

- ⇒ циметидин;
- ⇒ еритромицин;
- ⇒ 5ПХЕ инхибитори;
- ⇒ пароксетин;
- ⇒ кетоназол и
- ⇒ останати хипотензивни блокатори.

#### **4.2. Андрогена супресија со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори**

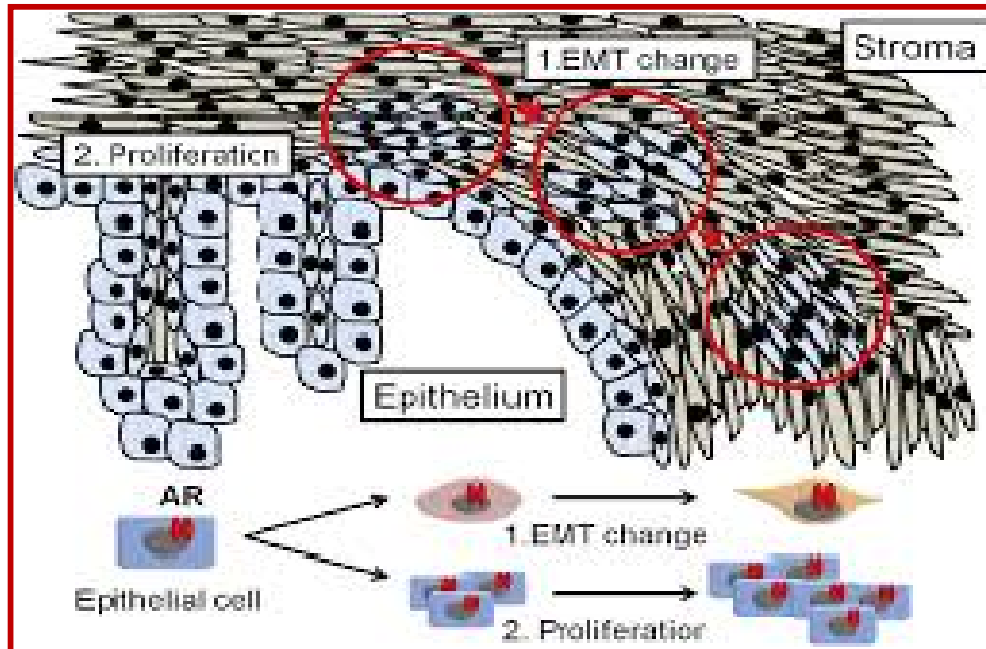
Причината за андрогената супресија е базирана на набљудувањата дека ембрионалниот развој на простатата е зависен од андрогенот дихидротестостерон (DHT).

Тестостеронот се конвертира во DHT преку ензимот 5 $\alpha$ -редуктаза. Генетскиот дефицит на 5 $\alpha$ -редуктаза кај мажите резултира со рудиментирање на простатата и феминизирани надворешни гениталии (Walsh et al., 1974).



Кастратијата и фармаколошките агенси кои ја инхибираат конверзијата на тестостеронот и синтезата на DHT имаат влијание и го намалуваат волуменот на простатата кај мажи со СДУТ или БПХ (McConnell et al., 1990).

Андрогената супресија предизвикува регресија првенствено на епителните елементи на простатата. Намалувањето на волуменот на простатата се смета дека ја намалува статичната компонента на BOO која настанува како резултат на БПХ (Peters и Walsh., 1987) (слика 26).



Слика 26. Епителни промени во простатата при БПХ  
Figure 26. Epithelium changes in prostate during BPH

Примарното ограничување на хипотезата за андрогената супресија е дека патофизиологијата на СДУТ не е доволно зависна од големината на простатата (Girman et al., 1995).

Податоците од литературата укажуваат на тоа дека ефикасноста на андрогената супресија кај СДУТ и БПХ резултира со намалување на волуменот на простатата. По започнување на андрогената супресија максималното намалување на волуменот на простатата се постигнува во рок од 6 до 12 месеци (Peters et al., 1997).

Затоа третманот со андрогени супресори или 5АРИ мора да трае најмалку 6 месеци за да го достигне максималниот терапевтски ефект (Gormley et al., 1992).

Бидејќи механизмот на дејствување подразбира намалување на волуменот на простата, разумно е да се претпостави дека кај мажите со поголеми простати (над 40 ml) се постигнува поголема терапевтска корист. Мнозинството на рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани клинички испитувања покажуваат дека андрогената супресија има поголема ефикасност кај мажи со поголеми простати (Roehborn et al., 2008).

Третманот со 5АПИ треба да се има во предвид кај мажи со волумен на простата повеќе од (40 ml) и/или PSA концентрација повеќе од (1.4-1.6 ng/ml).

Заради бавното постигнување на ефекти, погодни се за долготрајна медикаментозна терапија. Влијанието врз серумската концентрација на PSA треба да се земе предвид при следењето на PSA за скрининг на карциномот на простата.

Имено, по 6 месеци од започнувањето на терапијата со 5АПИ, нивото на PSA се преполовува па затоа треба да се одреди новото ниво, “baseline”, на серумски PSA, со цел адекватно следење и скрининг за карцином на простата (Naslund et al., 2007).

#### **4.2.1. Терапија со финастерид**

Како што беше истакнато претходно во неколку наврати ензимот 5 $\alpha$ -редуктаза го конвертира тестостеронот во DHT.

Изоформниот тип еден преовладува во кожата, црниот дроб, надбубрегот, а во помала мера и во фибромускулната строма на простатата, но е најзастапен во кожата и особено на скалпот кај возрасните и се верува дека е вклучен во растот на косата на капилициумот (Azzouni et al, 2012).

Експресијата на тип два 5 $\alpha$ -редуктаза преовладува во акцесорните полови сексуални ткива (простата) и е локализирана во фибромускуларниот стромален дел. Тип два 5 $\alpha$ -редуктаза се појавува во базалните клетки на епителот и во стромалните клетки, но е отсутен во секреторните епителни клетки. Ова ја зголемува можноста дека DHT стимулацијата на епителните клетки е изведена од DHT претворена во стромалните или базалните клетки. (Sawaya et al., 2007).

Во фоликулот на косата, двата типа имаат поинаква дистрибуција.

Тип еден 5 $\alpha$ -редуктаза е присутен во лојните жлезди околу коренот на влакното, додека типот два се наоѓа на надворешната коренска обвивка од фоликулите на косата идермалните папили. На сите овие места тестостеронот се конвертира во DHT (Choudhry et al., 1992).

Иако изоензимот тип два 5 $\alpha$ -редуктаза има позначајна улога во растот на коса (и затоа механизмот на дејство на финастерид тука е најјак), доминантен ензим во кожата на скалпот е тип еден, главно поради локализација на лојните жлезди, кои се поголеми и побројни во скалпот.

Финастерид е специфичен и компетитивен инхибитор на тип два 5 $\alpha$ -редуктаза и затоа има селективно дејство врз фоликулите на влакната заради што примарно е воведен како лек за третман на алопеција кај помлади мажи (Finn et al., 2006).

Во кожата на скалпот нивото на DHT опаѓа повеќе од 60% по администрацијата на финастерид, што укажува на тоа дека значителна количина на DHT пронајдена во кожата на скалпот потекнува од локалното производство на DHT и циркулирачкиот DHT. Така, ефектот на финастерид врз DHT во скалпот е веројатно поради неговиот ефект во двете локализации: фоликуларното ниво на DHT и во нивото на DHT во серумот. Ова објаснува зошто релативно мала доза на финастерид може да има соодветен терапевтски ефект (Hoffmann et al., 2000).

Биорасположивоста на 1 mg/ден финастерид по орален внес се движи од 26-170%, средно 65%. Просечната максимална плазматска концентрација е (9.2 ng/ml) измерена 1-2 часа по администрацијата. Биорасположивоста на финастерид не е поврзана со внесот на храна. Финастеридот екстензивно се метаболизира во црниот дроб преку подтип на ензимот Cytochrome P450 3A4 и се излачува и со урината и изметот. Крајниот полуживот е приближно 5-6 часа кај мажи помеѓу 18-60 години и 8 часа кај мажи постари од 70 години (Erdemir et al., 2008).

Финастеридот покажува интеракција со 17 други лекови, од кои со 16 лекови умерена и со еден лек лесна интеракција и тоа: *diltiazem*, *duvelisib*, *fluconazole*, *fluvoxamine*, *fostamatinib*, *ginseng*, *itraconazole*, *lefamulin*, *nefazodone*, *nelfinavir*, *saquinavir*, *selpercatinib*, *sirolimus*, *tacrolimus*, *temsirolimus*, *terazosin*, *voriconazole*.

#### 4.2.2. Терапија со дутастерид

Дутастерид е двоен инхибитор на 5 $\alpha$ -редуктаза, односно тој ги инхибиратип 1 и тип 2 5AR и затоа има поголемо влијание врз намалување на серумските нивоа на DHT (Clark et al., 2004).

Двојната инхибиција на 5 $\alpha$ -редуктаза со дутастерид резултира со речиси целосна и конзистентна супресија на серумскиот DHT и кај повеќе од 85% од мажите кои се третираат, резултира со намалување на серумското ниво повеќе од 90% во рок од 4 недели (Roehborn et al., 2002).

Дутастеридот е патентиран во 1996 година, а во третманот за БПХ за прв пат е воведен во 2001 година. Неговата ефикасност е подобро изразена во однос на финастеридот со оглед на инхибицијата на двата типа на ензимот 5 $\alpha$ -редуктаза. Од неговото прво појавување па се до денес, се преферира негово користење во терапијата за БПХ, поретко изолирано, а почесто во комбинација со  $\alpha$ 1-блокатор (Hong et al., 2010).

Оралната биорасположивост на дутастерид е приближно 60%. Храната не влијае негативно на апсорпцијата на дутастерид. Присуство во плазма се појавува 2 до 3 часа по администрацијата. Лекот интензивно се метаболизира во црниот дроб со CYP3A4. Има три главни метаболити и сите три метаболити се активни. Шестте хидроксидустарид имаат слична моќност како инхибитор на 5 $\alpha$ -редуктазата дутастерид, додека другите две се помалку моќни (Thomas et al., 2008).

Дутастерид има исклучително долг полуживот и време на елиминација од околу 4 или 5 недели. Полуживотот на елиминација на дутастерид е зголемен кај постарите лица (170 часа за мажи на возраст од 20-49 години, 300 часа за мажи на возраст над 70 години). Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица, ниту кај бубрежни нарушувања. Поради долготрајниот полуживот на елиминација, дутастерид останува во телото долго време по прекинувањето и може да се открие и по 4 до 6 месеци (Aggarwal et al, 2010).

За разлика од дутастерид, финастерид има краток краен полуживот од само 5 до 8 часа (Shapiro et al., 2015).

Дутастеридот во вид на метаболити се елиминира главно преку изметот (40%). Мал дел (5%) се елиминира непроменет во урината (Thomas et al., 2008).

Дутастеридот може да стапи во умерена интеракција со други лекови, витамини и билки. Тука спаѓаат:

- ⇒ анти ХИВ, (*atazanavir, darunavir, fosemprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir u tipranavir*);
- ⇒ антифунгални, (*itraconazole, ketoconazole, posaconazole u voriconazole*);
- ⇒ антихипертензивни, (*verapamil u diltiazem*), *cimetidine, ciprofloxacin*.

#### **4.3. Комбинирана медикаментозна терапија за бенигна хиперплазија на простата**

Оправданоста на комбинирана употреба на  $\alpha$ -блокатор и 5АРИ во третманот на БПХ се потпира на потенцијалниот синергистички ефект на овие два фармацевтски агенси и се должи на нивните различни начини на дејствување. Теоретската синергија во нивната ефикасност и појавата на несаканите ефекти се предмет на анализа во различни истражувачки студии.

Комбинираната терапија се состои од  $\alpha$ -блокатор и 5АРИ. Алфа блокаторот покажува клинички ефекти за неколку часа или денови, додека на 5-АРИ му требаат неколку месеци за да се развие целосна клиничка ефикасност. Финастерид е тестиран во клинички испитувања со алфузозин, теразосин, доксazosин или теразосин, а дутастеридот со тамсулозин.

Неколку студии ја испитуваа ефикасноста на комбинираната терапија во однос на  $\alpha$ 1-блокатор, 5АРИ или само плацебо.

Првата студија со периоди на следење од 6 до 12 месеци покажа дека  $\alpha$ -блокаторот е супериорен во однос на финастеридот при намалување на симптомите, додека комбинираната терапија е супериорна во однос на монотерапијата со  $\alpha$ -блокатор (Kirby et al., 2003).

Истражувањата од MTOPS студијата покажаа дека комбинираната терапија со доксazosин и финастерид била супериорна во однос на монотерапијата со  $\alpha$ -блокатор или 5АРИ (McConnell et al. 2003).

Пациентите кои се на комбинирана терапија со  $\alpha$ -блокатор и 5АРИ, имаат 48% намалување на ризикот за оперативен третман на БПХ е во споредба со плацебо (Debruyne et al., 2004).

Студијата која се однесува на комбинација на 5АРИ и  $\alpha$ 1-блокатор (CombAT) беше мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-

контролирана студија во која авторите ја оцениле ефикасноста на комбинираната терапија со тамсулозин (0.4 mg/ден) и дутастерид (0.5 mg/ден) наспроти монотерапија со тамсулозин или само дутастерид. Студијата беше спроведена повеќе од четири години кај мажи со средно изразени СДУТ поврзани со БПХ кои имале, според утврдените критериуми за вклучување, поголема веројатност да бидат изложени на ризик за прогресија на БПХ.

Податоците од оваа долгорочна студија, потврдија дека комбинираниот третман е супериорен во однос на монотерапијата за симптоми на БПХ и подобрување на  $Q_{\max}$  и истиот е супериорен во однос на монотерапијата со  $\alpha$ -блокатор за намалување на ризикот од АУР или потребата за хируршки третман (Roehborn et al., 2010).

Несаканите ефекти забележани при комбиниран третман се типични за  $\alpha$ -блокаторите и 5АРИ. Фреквенцијата на несакани дејства е значително поголема кај комбинираната терапија. Комбинирана терапија треба да се препишува првенствено кај мажи кои имаат умерени до тешки СДУТ и се изложени на ризик од прогресија на болеста (поголем волумен на простатата, повисока концентрација на PSA, напредна возраст, повисока резидуален волумен на урина, помал  $Q_{\max}$  итн.) (Roehborn., 2010).

## **5. Несакани дејства на терапијата со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори и пост 5АРИ синдром**

Во уролошката пракса користењето на 5АРИ е од особена важност во намалувањето на волуменот на простатата, особено кога тој е поголем од (40 ml). Исто така дерматолозите, како и лекарите од примарната здравствена заштита широко ги користат финастерид и дутастерид како прва линија во третманот за губење на косата кај мажите и жените (McConnell et al., 1998).

Во моментов постојат малку податоци од клинички истражувања во врска со долгорочните негативни ефекти на овие лекови, и покрај фактот дека од пациентите се очекува да ги земаат неодредено време за да се одржи растот на косата и/или спечувањето на растот на простатата.

Од досегашната литература, во повеќето истражувања се испитуваат несаканите ефекти од овие лекови кои во повисоки дози се наменети за лекување на БПХ, за разлика од помалите дози кои најчесто се користат во третманот на алопецијата (Trost, 2013).

Пост-финастерид синдром во потесно значење или „пост 5АРИ“ синдром во пошироко значење е дефиниран како синдром кој вклучува еректилна дисфункција, намалено либидо, анксиозност, афект и емоционална чувствителност кај пациентите кои земале инхибитори на 5 $\alpha$ -редуктаза како финастерид или дутастерид.

За прв пат е опишан во 2011 година, а во 2012 година се формира и официјално „пост финастерид синдром“ фондација, која својот прв извештај го дала во 2013 година (PFS Foundation overview, 2013).

Овие симптоми освен специфичноста имаат значително влијание и врз квалитетот на живот. Иако финастеридот се препишува повеќе од 20 години за лекување на хронична алопеција и бенигна хипертрофија на простатата (БПХ), овие сексуални несакани реакции не беа наведени во упатствата на лекот до 2012 година (Gupta et al., 2016).

Поради широкиот спектар на симптомите и недостатокот на податоци, инциденцата на пост 5АРИ синдромот кај пациентите е нејасна.

Со оглед на тоа дека БПХ се јавува кај 50% од мажите на возраст од 51-60 години и алопецијата исто така се јавува кај 50% од мажите до 40-годишна возраст, така што голем дел од населението има, или ќе има индикација за третман со финастерид или дутастерид (Hoffmann et al. 2000 и Lu et al., 2014).

Околу 10% од мажите со хиперплазија на простата доживеале еректилна дисфункција (ЕД) при изложеност на финастерид, но во оваа анализа не се зема предвид времетраењето на ЕД (Hudson et al., 1999).

Голем дел од пациентите со БПХ кои земаат терапија 5АРИ опишуваат сексуални симптоми по неколку месеци или години земање финастерид, но некои мажи пријавуваат несакани само по неколку дози (Basaria et al., 2016).

Несаканите симптоми се опишани кај пациенти кои земале финастерид (5 mg/ден), финастерид (1 mg/ден) и дутастерид (0.5 mg/ден) иако поголемиот дел од студиите во литературата ги анализираат овие симптоми само по употребата на финастерид (Kiguradze et al., 2017).

Иако пост 5АРИ синдромот опфаќа физички, невролошки, психијатриски и сексуални симптоми, голем дел од истражувањето се чини дека е фокусирано на сексуалните несакани ефекти.

Со оглед на хроничноста и спектарот на симптомите на пост 5АРИ синдромот во однос на третманот на БПХ и алопецијата се покренуваат важни медицински прашања во врска со третманот на овие пациенти.

Инхибиторите на 5АР, според (Imperato-McGinley et al., 1985) исто така, предизвикуваат:

- ⇒ глобален дефект во C19 и C21,
- ⇒ 5 $\alpha$ -метаболизмот,
- ⇒ инхибиција на 5 $\alpha$ -редуктазата,
- ⇒ намалување на синтезата на прогестерон, андростендион, епитестостерон, кортизол, алдостерон, кортикостерон и деоксикортикостерон.

Последователно на тоа доаѓа до намалување на нивото на мозочните невростероиди кои имаат улога во одржување на либидото и сексуалната возбуда (Finn et al., 2006, Melcangi et al., 2013, Torres & Ortega, 2003, Trost, 2013).

Американската агенција за храна и лекови одобри користење на финастерид (5 mg/ден) во 1992 година, финастерид (1 mg/ден) во 1997 година и дутастерид (0.5 mg/ден) во 2001 година.

Преваленца од 22% од една или повеќе сексуални несакани ефекти во текот на првата година на третманот со 5АРИ е објавена во повеќе студии (Wessells et al., 2003, Chi et al., 2015).

Мета-анализата на клинички испитувања кај мажи со хиперплазија на простата покажува дека ризикот од еректилна дисфункција (ЕД) е значително зголемен кај пациенти на терапија со 5АРИ, споредено со терапија само со  $\alpha$ -блокатор (Favilla et al., 2016).

Постојат показатели од некои студии кои укажуваат дека ризикот од ЕД не се зголемува значително при комбинирана терапија со 5АРИ и  $\alpha$ -блокатор во споредба со терапија само со блокаторот на адренергичните рецептори (Hagberg et al., 2016).



Некои автори се уште го тврдат тоа дека 5АРИ се безбедни за употреба, без трајни последици. Постојат ограничени информации за ефектите на продолжената изложеност на 5АРИ и ризикот од перзистентна еректилна дисфункција (Hirshburg et al., 2016; Mondaini et al., 2007; Singh & Avram, 2014).

Така на пример, сексуалната и еректилната функција на мажите изложени на финастерид (1 mg/ден) не се разликувале од контролите. Набљудувањето на истите автори во 2014 година покажа дека сексуалната функција кај мажите не се намалува во првите 4-6 месеци од изложеност на финастерид (1 mg/ден) (Tosti et al., 2001).

Исто така, постојат податоци за настанување на несакани ефекти како ЕД, ниско либидо, губење на чувствителноста на пенисот и намалено ниво на тестостерон кај млади мажи третирани заради алопеција по запирање на употребата на финастеридот (Chiriac et al., 2016, Irwig, 2012a, 2012b, 2014; Ирвиг и Колукула, 2011).

Администрацијата на финастерид според некои автори е значително асоцирана со појава на поголем процент на сексуална дисфункција кај пациентите кои биле предупредени за потенцијални сексуални несакани ефекти, отколку кај оние пациенти кои не биле предупредени за истото, што е познато како „ноцебо ефект“ (Mondaini et al., 2007) .

Во изминатите неколку години почесто е пријавувањето на несакани ефекти од употребата на дутастерид, со оглед на тоа што заради подобрата ефикасност тој стана повеќе употребуван во однос на финастеридот. Оваа се почеста употреба на дутастерид, оправдува терминот „пост финастерид“ да се замени со „пост 5АРИ“ синдром. Заради тоа се појавија повеќе студии кои се насочени на пријавување појава на ЕД (Tsunemi et al., 2016).

Појавата на еректилна дисфункција кај пациентите третирани со 5АРИ во однос на плацебо е различна кај различни автори. Опишувањето на појавата на несакани ефекти поврзани со употребата на финастеридот за третман на БПХ во литературата се забележува од 1996 година, а за дутастеридот од 1999 година (табела 5).

Табела 5. Ефект на 5АРИ на еректилната функција во различни автори  
Table 5. Effect of 5ARI on erectile function in various studies and authors

Автор / Author	5АРИ / 5ARI	Број на пациенти / Number of patients	ЕД (испитувани) % / ED (examined) %	Број на пациенти / Number of patients	ЕД (плацебо) % / ED (placebo) %
Nickel et al. (1996)	Finasteride	310	15.8	303	6,3
Tenover et al. (1997)	Finasteride	1736	8.1	579	3,8
Hudson et al. (1999)	Dutasteride	259	6.7	N/A	4,0
Wessells et al. (2003) [	Finasteride	1524	8.0	1516	3,0
Thompson et al. (2003	Finasteride	9423	67.4	9457	61,5
Andriole et al. (2010)	Dutasteride	4105	9.0	4126	5,7
Kaplan et al. (2012)	Finasteride Dutasteride	197 211	3.6 7.1	/ /	/ /
Gubelin et al. (2014)	Dutasteride Finasteride	184 179	5.4 5.6	/ /	/ /

### 5.1. Еректилна дисфункција

Еректилна дисфункција (ЕД), неспособност за постигнување и одржување на пенилна ерекција доволна за да постигне задоволителна сексуална активност, во тек на 6 месеци во најмалку 50% од обидите (Chowdhury et al., 2017).

Таа се појавуваа кај околу 150 милиони мажи ширум светот и е поврзана со повисоката преваленца на кардиоваскуларни ризик фактори, како дијабетес мелитус, системска артериска хипертензија, дислипидемија, дебелина, пушење и метаболен синдром (Bacon et al., 2003, Bal et al., 2007, Saigal et al., 2006).

Атеросклерозата е главна причина за ЕД, па поединци кои развиваат еректилна дисфункција се изложени на зголемен ризик за развој на други манифестации на атеросклеротични болести, како што е коронарна артериска болест (Tsujiura et al., 2017).

Еректилната дисфункција или импотенција како несакан ефект се појавува и кај мажи кои се на терапија со 5АРИ заради зголемување на простатата со последователно средно до тешко изразени симптоми на долниот уринарен тракт.

Патофизиолошката врска помеѓу овие состојби сеуште не е јасна, но неколку теории се опишани со различни нивоа на релевантност на податоци. Многу е веројатно дека постои преклопување меѓу улогите на секој од овие механизми и крајниот ефект што води до релаксација на мазната мускулатура на простатата, вратот на мочниот меур или еректилната ткива се чини дека е од клучно значење (Erdemir et al., 2008).

Теоретските механизми за настанување на ЕД се:

1. Теоријата на карлична атеросклероза сугерира дека исто како што пенилната исхемија доведува до губење на мазните мускули во пенисот, така се намалува и комплијансата на мазните мускулите во мочниот меур кои биваат заменети со колаген и фиброза. Кај исхемијата евидентно е намалувањето на азотен оксид синтетаза (NOs) во крвните садови. Покрај тоа, ризик фактори кои промовираат пелвична атеросклероза, се хипертензија, пушење, хиперхолестеролемија и дијабетес мелитус кои се инволвирани и во етиологијата на еректилната дисфункција и БПХ (Tsujimura et al., 2017).

2. Автономна хиперактивност и особено зголемен тонус на симпатикус кој се гледа во различни компоненти на метаболниот синдром е инволвиран во развојот и на БПХ и СДУТ (McVary, 2005).

3. Абнормално активирање на калциум независната оска Rho/Rho-киназа која е вклучена во патогенезата на хипертензија, вазоспазам и артериосклероза и е моќна мета за нови терапевтски пристапи за овие болести.

Rho/Rho-киназата може да ја потисне ендотелната азотен оксид синтетаза (eNOs). Се чини дека Rho -киназата игра клучна улога во регулирање на силата и брзината на аксомското поврзување во мазните мускули со инхибиција на дефосфорилацијата посредувана со миозинска фосфатаза во регулаторниот ланец на миозин II. Оваа калциум независна патека води до мазно мускулни контракции, веројатно преку создавање медијатори на  $\alpha$ -адренергични (норепинефрин) и ендотелин еден фактори, кои овозможуваат контракција на мазните мускули. Абнормалната Rho-киназа активација или хиперрегулација придонесуваат за недостаток на мазни мускулни релаксации во уринарниот тракт и на тој начин условуваат промени во мочниот меур и СДУТ (Lieberherr et al., 1994).

4. Азотниот оксид е неадренергичен, нехолинергичен медијатор на активноста на мазните мускули. Докажана е активност на NOs во простатата (Barnet et al., 1995).

Тонусот на мазните мускули во простатата е во зависност од азотен оксид. Азотниот оксид ја активира растворливата гуанилат циклаза на мазните мускулни клетки, кои за возврат го зголемуваат нивото на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP). Тој е одговорен за релаксација на мазните мускули во кавернозните тела и ерекција на penisот.

Овој процес вклучува активирање на калиумовите канали од страна на сGMP што доведува до хиперполаризација и затворање на напон-зависните калциумови канали. Интрацелуларните нивоа на калциум се намалени што овозможува одвојување на миозинот од актинот и последователна мускулна релаксација (Takeda et al., 1995).

5. Намалување на нивото на DHT може да се поврзе со патофизиологијата на сексуалната дисфункција настаната од 5ARI. Дихидротестостеронот ја подобрува генетската експресија на азот оксид синтетазата (NOs) во кавернозните тела и игра важна улога во одржувањето на активноста на NOs (Park, 1999).

Инхибиторите на 5ARI предизвикуваат намалување на активноста на NOs во корпус кавернозум и намалување на еректилниот одговор на електрична стимулација (Seo, 1999) .

Постоењето и сериозноста на ЕД може да се процени користејќи го интернационалниот индекс на еректилна функција, прашалник за самоевалуација кој се состои од 15 прашања кои се однесуваат на различни области поврзани со сексуалната функција (ерекција, оргазам, желба и задоволство) (Rosen et al., 1997).

Две години подоцна истите автори развиле поедноставна верзија на прашалникот, кој се состои од само пет прашања (IIEF-5), кои се покажа како практична алатка за дијагноза и класификација на ЕД (Rosen et al., 1999).

Меѓународниот прашалник IIEF-5 содржи 5 прашања кои се бодуваат од еден до пет и според збирниот збир од одговорите на петте прашања се одредува степенот на ЕД (табела 6).

Табела 6: Степен на ЕД според крајниот збир од IIEF-5  
Table 6: Degree of ED according to IIEF-5 score

Краен збир од прашалникот / Final questionnaire score	Степен на ЕД / Degree of ED
22 - 25	Нема ЕД / No ED
17 - 21	Лесна ЕД / Mild ED
12 - 16	Лесна до средна ЕД / Mild to moderate ED
8 - 11	Средна ЕД / Moderate ED
5 - 7	Тешка ЕД / Severe ED

Преку овој прашалник се врши квантификација на симптомите на еректилна дисфункција, без при тоа да се навлезе во суштинска и подлабока анализа на еректилната дисфункција. Особено е погоден за користење во студии во кои е потребено дијагноза за изразеноста на одреден степен на импотенција.

## 5.2. Нарушувања на расположението - депресивни симптоми

Нарушувањата во расположението кај пациентите со БПХ се предмет на истражувања кои почнаа неодамна.

БПХ беше третирана како изолирано нарушување, кое има различни начини на лекување во зависност од симптоматологијата, одговорот на медикаментозната терапија и појавата на компликации.

Од неодамна се започна со проширување на видокругот за природата на БПХ, пропратните нарушувања и ефектите од третманот. Механизмите на настанување на овие нарушувања на расположението кои зависат од интеракциите и синтезата на невростероиди претходно беа детално објаснети.

Позврзаноста на СДУТ и нарушеното расположение се индиректно потврдени од студиите што покажуваат дека уринарната итност, фреквенцијата и ноктуријата имаат значително влијание врз квалитетот на живот на мажите, степенот на загриженост заедно со психолошката благосостојба (Girman, 1998; Trueman, 1999).

Негативните ефекти на лековите кои се користат за третман на БПХ и хируршките процедури се ризик фактори за развој на ЕД и депресивна состојба. Употребата на инхибитори на 5 $\alpha$ -редуктаза (5АРИ) може да биде причина за настанување на ЕД (Roehrborn et al., 2002, McConnell et al., 2003)

Селективните антагонисти на  $\alpha$ 1-адренергичните рецептори може да ја нарушат ејакулацијата (Andersson et al., 2003).

Наспроти ова, истражувањата покажаа дека намалувањето на сериозноста на СДУТ, како и подобрување на квалитетот на животот по 6 месеци од третманот со 5АРИ за БПХ е значително (Desgrandchamps et al., 2006).

Студиите покажуваат значително подобрување на квалитетот на животот кај пациенти третирани со комбинација на 5АРИ и  $\alpha$ -блокатор и за време на четири годишно следење (Montorsi et al., 2010).

Малку сознанија постојат за факторите кои го предиспонираат развојот на депресија кај пациенти со БПХ. Во Хонг Конг и кај кинеската популација, фактори кои влијаат на преваленцата на ДС кај пациенти со БПХ биле осаменост (вдовец,разведен, самечки статус), пушење, историја на срцеви заболувања, употреба на кортикостероиди и умерени или тешки СДУТ (Wong et al., 2006).

Во литературата има студии кои укажуваат на врска помеѓу СДУТ и ДС кај мажи, преку анализа на резултатите од IPSS прашалникот и Бековиот прашалник за депресија (Rom et al. 2012).

Во една голема кохортна полска студија објавено е дека депресивна состојба ДС е евидентирана кај 22,4% од испитаното население, од кои со благи симптоми 20,8% и умерени / тешки симптоми кај 1.6% од пациентите кои пројавиле ДС. Појавата пак на ЕД била поврзана со напредната возраст, ниско ниво на образование, самечки брачен статус, седентарен начин на живот, апстиненција од или алкохолни ексцеси, коморбидитети (како што се обеситас, прележан миокарден инфаркт или мозочен удар, срцева слабост, хипертензија, дијабетес и хронична бубрежна болест), времетраење на БПХ фармакотерапија, политерапија за БПХ, историја на ТУРП, тежината на СДУТ, ноктурија и појава на умерени или тешки ДС (Pietrzyk, 2015).

## II. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Истражувањата кои се однесуваат на поврзаноста на симптомите на еректилната дисфункција со останатите симптоми, особено нарушувањето на расположението во рамките на пост 5АРИ синдромот, кај пациентите кои страдаат од БПХ се во подем последните неколку години.

За прв пат поимот за овој синдром се појави 2011 година како „*пост финастерид синдром*“ со цел да укаже на појавата на несакани ефекти од терапијата со финастерид кој тогаш е употребуван во доза од (2 mg/ден) кај мажите за третман на алопеција и (5 mg/ден) за третман на БПХ.

Вториот лек од истата група, кој ги блокира двата изотипа на 5 $\alpha$ -редуктазата, дутастерид, за прв пат беше патентиран 1993, а за прв пат употребен во лекувањето на БПХ 2002 година во доза од (5 mg/ден).

Со оглед на истиот механизам на обата лека од групата на 5АРИ и несаканите ефекти се исти или дури поизразени со употребата на дутастерид, заради што синдромот во докторската дисертација е именуван како пост 5АРИ синдром.

Спроведувањето на ова истражување на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ има цели кои се од два вида:

1. Научните цели кои се состојат во научна анализа и дескрипција на пост 5АРИ синдромот, поврзаноста на еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението во рамките на истиот и

2. Практичните цели кои се состојат во давање придонес во клиничката пракса со одредување на причините за настанување на овие несакани ефекти и можните предикциони параметри и вредности кои би се користеле во клиничката уролошка пракса за да се детерминира профилот на пациентите кои пројавуваат пост 5АРИ синдром.

Од научен аспект постојат сеуште мал број на клинички студии на оваа тема, заради што се изнудува потребата од повеќе клинички анализи за поврзаноста на несаканите симптоми како меѓусебе во рамките на пост 5АРИ синдромот, така и со останатите симптоми и показатели на прогресијата на бенигната простатична хиперплазија.

Истовремено, утврдувањето на биохемиските процеси кои овозможуваат селективно настанување на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ само кај дел од пациентите кои се третираат со истата терапија би ги надополнило досегашните сознанија за појавата на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ. Од практична гледна точка со ова клиничко истражување се утврдуваат причините за намалувањето на квалитетот на живот кај пациентите со БПХ како заради симптомите од болеста, така и заради несаканите ефекти од медикаментозната терапија за третман на болеста. Од добиените резултати од овој труд се очекува наоѓање нови дијагностички тактики за пресретнување на појавата на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ и вметнување на истите во протоколот за препишување на овој тип терапија. Крајната но и најважна цел е подобрување на квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се на терапија со 5АРИ.

Врз основа на претходно кажаното утврдени се главните цели и задачи во докторската дисертација:

1. Да се утврди поврзаноста на несаканите дејства од употребата на 5 $\alpha$ -редуктазите во рамките на пост 5АРИ синдромот односно меѓусебното влијание на еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија,
2. Да се утврди поврзаноста на тежината на симптомите од БПХ со појавата на несакани дејства на 5АРИ преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (IPSS со IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија
3. Да се утврди поврзаноста на несаканите дејства од терапијата со 5АРИ со серумските вредности на тестостерон и дехидроепиандростерон пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија,
4. Да се утврди влијанието на несаканите дејства од 5АРИ односно пост 5АРИ синдромот врз квалитетот на живот на пациентите со БПХ преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (прашање за QoL во IPSS со IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија.



Со добивањето на одговори на поставените цели и задачи се очекува да се предвиди понатамошното прифаќање на терапијата или да се наметне модификација или промена на терапевтската опција.

## **1. Хипотези на трудот**

Истражувањето спроведено во докторската дисертација се базира на една главна и три потхипотези.

**Генералната (општа) хипотеза** на докторската дисертација гласи:

„Постои меѓусебна корелација и билатерална повратна спрега помеѓу еректилната дисфункција и нарушувањето на расположението кај пациентите кои се на терапија со 5АРИ во рамките на пост 5АРИ синдромот“.

**Посебни хипотези** на овој труд се:

1. Влијанието на посилно изразените симптоми на долниот уринарен тракт (СДУТ) има влијание и води кон влошување на еректилната функција и состојбата на расположението кај пациентите со БПХ;
2. Појавувањето на несаканите ефекти, еректилна дисфункција и депресија, е поврзано со серумските вредности на дехидроепиандростерон (DHEA) и тестостерон
3. Појавата на пост 5АРИ синдромот влијае на нарушување на квалитетот на живот кај пациентите со БПХ;

## **2. Варијабли**

Варијаблите се димензии за кои може да се добијат различни вредности за определени карактеристики при описот на:

- ⇒ единките;
- ⇒ предметите;
- ⇒ објектите и својствата;
- ⇒ описот на настаните и случувањата во истражувањето.

Според улогата во истражувањето варијаблите може да бидат

- ⇒ зависни и
- ⇒ независни.

## 2.1. Независни варијабли

Независни варијабли се оние кои зависат од истражувачот, претходат на зависните варијабли и/или се предиктори, фактори на ризик, причини или услови за нивната појава и промена.

Во докторската дисертација независни варијабли кои беа анализирани се:

- ⇒ возраста на пациентите со БПХ (45 до 70 години) и
- ⇒ типот на медикаментозна терапија; монотерапија со  $\alpha 1$ -блокатор и двојна терапија (комбинација на  $\alpha 1$ -блокатор со 5АРИ).

Пациентите вклучени во ова истражување се на возраст од 45 до 70 години, со оглед на тоа што границата за појава на првите симптоми за БПХ во последните неколку децении се помести од 50 на 40 години. Станува збор за пациенти кои се сеуште сексуално активни и не покажале знаци за еректилна дисфункција до моментот на вклучување во истражувањето заради што горната возрасна граница е поставена на 70 години.

Типот на медикаментозната терапија е одреден по избор на пациентите со оглед на тоа дека според официјалните водичи на американската и европската уролошка асоцијација критериумите за двата типа на медикаментозен третман ги исполнуваа сите пациенти вклучени во истражувањето.

Секој учесник во истражувањето беше детално информиран за болеста, терапевтските опции на лекување на неговата здравствена состојба во дадениот момент, ефектите на лековите за третман на состојбата, несаканите ефекти од лековите, времетраењето на терапијата и можните исходи од истата.

По можноста да постават дополнителни прашања од интерес за болеста и лекувањето, сите пациенти дадоа писмена согласност за вклучување во истражувањето.

На пациентите со БПХ им беше оставено да изберат каков тип на терапија ќе прифатат, монотерапија или двојна терапија за БПХ.

## **2.2. Зависни варијабли**

Улога на зависни варијабли имаат оние појави кои сакаме да ги запознаеме, разбереме и објасниме и претставуваат исход, последица која во истражувањето ја мериме.

Во докторската дисертација зависни варијабли кои беа анализирани се:

- ⇒ еректилната функција;
- ⇒ нарушување на расположението (депресивна состојба);
- ⇒ квалитет на живот;
- ⇒ серумско ниво на тотален тестостерон и
- ⇒ серумско ниво на дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS).

### **2.2.1. Еректилната функција**

Кај сите пациенти вклучени во истражувањето еден од условите за вклучување беше нормална еректилна функција, над 22 индексни единици, измерена преку IIEF-5 прашалникот. Одредувањето на еректилната функција кај сите пациенти беше направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и 12 месеци континуиран медикаментозен третман.

### **2.2.2. Нарушување на расположението (депресивна состојба)**

Сите пациенти вклучени во истражувањето како услов исполнија нормално расположение без знаци за депресија, измерено преку PhQ-9 прашалникот за самоевалуација. Одредувањето на нарушувањето на расположението кај сите пациенти беше направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и 12 месеци континуиран медикаментозен третман. На почетокот на истражувањето беа ексклудирани сите пациенти кои имаа променливо расположение и клинички значителни осцилации на расположението.

### **2.2.3. Квалитет на живот**

Квалитетот на живот иако е многу важна карактеристика за општото здравје и состојба на пациентите, бидејќи крајната цел на третманот на пациентите со БПХ е постигнување на задоволителен квалитет на живот.

Во рамките на IPSS прашалникот зададено е дополнително, осмо прашање кое се однесува на квалитетот на живот на пациентите кои имаат СДУТ. На тој начин пациентите со БПХ можат да се изјаснат и едноставно да оценат како се чувствуваат со оцена од 0 до 6. Овој начин на оценување на

квалитетот на живот беше најрелевантен за пациентите вклучени во истражувањето, со оглед на тоа што IPSS прашалникот е валидиран и преведен на македонски јазик и поставен како стандард од страна на Македонското уролошко здружение.

Одредувањето на квалитетот на живот кај сите пациенти беше направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и по 12 месеци континуиран медикаментозен третман.

#### **2.2.4. Серумско ниво на тотален тестостерон**

Одредувањето на вредностите на тоталниот тестостерон во серумот не се рутинска анализа во дијагностиката на БПХ. Пациентите беа претходно запознаени со нивното вклучување во истражувањето и беше обезбедена нивна согласност за биохемиска анализа и следење на тоталниот серумски тестостерон.

Сите пациенти беа упатени во иста биохемиска лабораторија, помеѓу 8 и 10 часот наутро, со цел да бидат избегнати отстапувањата од стандардизацијата во лабораторијата, видот на реагенсите кои се користат и дневните осцилации на тестостеронот.

Одредувањето на серумските вредности на тестостерон кај сите пациенти беше направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и 12 месеци континуиран медикаментозен третман.

#### **2.2.5. Серумско ниво на дехидроепиандростерон сулфат**

Одредувањето на вредностите на дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) во серумот не се рутинска анализа во дијагностиката на БПХ. Сите пациенти дадоа согласност за нивното вклучување во истражувањето и беше обезбедена нивна согласност за биохемиска анализа и следење на DHEAS.

Сите пациенти беа упатени во иста биохемиска лабораторија, помеѓу 8 и 10 часот наутро, со цел да бидат избегнати отстапувањата од стандардизацијата во лабораторијата, видот на реагенсите кои се користат и дневните осцилации на DHEAS.

Одредувањето на серумските вредности на DHEAS кај сите пациенти беше направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и по 12 месеци континуиран медикаментозен третман.

### **III. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Истражувањето направено во докторската дисертација претставува проспективна контролирана клиничка и фармакоепидемиолошка студија за евалуација на меѓусебната корелација на несаканите дејства на 5 $\alpha$ -редуктаза инхибиторите (5АРИ) кај мажи со бенигна простатична хиперплазија (БПХ).

Предмет на истражувањето се мажи со БПХ кои се на терапија со 5АРИ (дутастерид) и корелацијата помеѓу еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението во рамките на пост 5АРИ синдромот. При тоа беа анализирани и зависноста на овие две појави од јачината на изразеност на симптомите на БПХ (IPSS), серумското ниво на тотален тестостерон и серумското ниво на дехидроепиандростерон. Квалитетот на живот на пациентите кои се третирани со 5АРИ исто така беше анализиран во текот на ова истражување.

#### **1. Селекција на пациенти за истражувањето**

Во ова истражување беа следени 250 амбулантски пациенти со БПХ во времетраење од 24 месеци од страна на авторот на докторската дисертација во специјалистичка уролошка амбуланта.

Истражувачките процедури беа во согласност со етичките стандарди и Хелсиншкиот Декларација од 1975 година, која што беше ревидирана во Сеул во 2008 година.

Секој пациент вклучен во ова истражување потпиша согласност за учество во истото. За реализација на истражувањето беше добиена писмена согласност од стручниот колегиум на Универзитетската клиника за хирушки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје, каде истото се спроведуваше.

##### **1.1. Инклузиони критериуми**

Инклузиони критериуми кои се имаа предвид при селекцијата на пациентите за вклучување во истражувањето се:

- ⇒ возраст (од 45 до 70 години);
- ⇒ IPSS (од 12 до 26);
- ⇒ волумен на простата од (40 до 65 ml);
- ⇒ резидуална урина по микција помалку или еднакво на (50 ml);
- ⇒ PSA помал или еднаков на (4 ng/ml);

⇒ IIEF (еднаков или поголем од 22) и

⇒ PHQ - 9 (од 0 до 4).

Пациентите вклучени во истражувањето беа на возраст (од 45 до 70 години) со клиничка дијагноза на БПХ со средно до умерено-тешко изразени симптоми на долен уринарен тракт (СДУТ) каде IPSS изнесуваше (од 12 до 26 бодовни единици). Овој интервал беше одреден за да се избегнат екстремите со лесни до умерени СДУТ (од 0 до 11) и тешки СДУТ (од 27 до 35).

Секој пациент пред вклучување во истражувањето пополни IPSS прашалник за тежина на симптомите на БПХ. Урологот го пресмета крајниот збир и оние кои го исполнија горенаведениот услов за краен резултат (помеѓу 12 и 26) беа внесени во дата базата на истражувањето. Истиот начин на пополнување на прашалникот беше повторен во двете контролни точки по 6 и 12 месеци медикаментозна терапија за БПХ.

Волуменот на простата беше одредено да биде најмалку 40 cm<sup>3</sup>, измерен со трансабдоминален ултразвук и примена на соодветна формула за волумен на елиптични тела, затоа што според препораките содржани во европскиот уролошки водич (EAU Guidelines 2020), тоа е граничната вредност од која се препорачува во терапијата освен  $\alpha$ 1-блокатор да се додаде и 5ARI.

Волуменот на простатата е одреден со трансабдоминална ехосонографија направена од специјалист рентгенолог во Универзитетската клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје.

По мерењето во три рамнини апаратот автоматски по формула за елипсоидно тело, го пресметува волуменот на простатата. Прегледот е направен при исполнетост на мочниот меур не помалку од (250 ml) урина со цел мерењето да биде што е можно попрецизно. По мерењето на волуменот на простата на полн мочен меур, пациентите беа упатувани на спонтан микција, а потоа се мереше волуменот на резидуална урина. Во истражувањето учествуваа само пациентите кои имаа резидуална урина помалку од (50 ml).

Вкупниот PSA е одредено да биде помал од (4 ng/ml) бидејќи повисоки вредности може да сугерираат присуство на инфламација или простатична неоплазма. Сите пациенти вклучени во истражувањето беа упатени во иста биохемиска лабораторија, помеѓу 8 и 10 часот наутро, со цел да бидат избегнати грешките од стандардизацијата во лабораторијата, видот на реагенсите кои се користат.

Секој пациент пред вклучување во истражувањето пополни IIEF-5 прашалник за утврдување на еректилната функција.

Урологот го пресмета крајниот збир и оние кои го исполнија условот за краен резултат над 22 индексни единици, беа внесени во дата базата на истражувањето.

Истиот начин на пополнување на прашалникот беше повторен во двете контролни точки по 6 и 12 месеци медикаментозна терапија за БПХ.

Секој пациент пред вклучување во истражувањето пополни PhQ-9 прашалник за самоевалуација на нарушување на расположението. Урологот го пресмета крајниот збир и оние кои го исполнија условот за краен резултат помалку од 4 индексни единици, беа внесени во дата базата на истражувањето. Истиот начин на пополнување на прашалникот беше повторен во двете контролни точки по 6 и 12 месеци медикаментозна терапија за БПХ.

## **1.2. Ексклузиони критериуми**

Во критериуми за исклучување на пациенти беа опфатени оние што имаа:

- ⇒ терапија за БПХ во претходните 12 месеци;
- ⇒ дијагностицирани невропатии;
- ⇒ дијабетес мелитус;
- ⇒ транзитрна исхемична атака;
- ⇒ терапија со вазоактивни агенсии;
- ⇒ историја на претходно третирани психози и депресии;
- ⇒ карцином на простата;
- ⇒ акутно воспаление на простата;
- ⇒ гинекомастијата како несакан ефект од терапијата со 5АРИ;
- ⇒ терапија со било кој од лековите со кои дутатстеридот може да има умерена интеракција (carbamazepine, cimetidine, clarithromycin, erythromycin, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, rifabutin, rifampin, кантарион).

Сите наведени ексклузиони критериуми беа поставени со цел да се избегне влијанието на одредени промени, заболувања или лекови на крајните резултати во истражувањето.

Гинекомастијата која како несакан ефект од терапијата со 5АРИ се јавува двојно поретко од испитуваните несакани ефекти кои се предмет на истражување во докторската дисертација (ЕД и нарушувања на расположението), само кај 1-2% од пациентите кои се третираат со 5АРИ, настанува како резултат на преминацијата на ензимот ароматаза која тестостеронот иреверзибилно го конвертира во естрадиол во услови кога е инхибирана 5 $\alpha$ -редуктазата. Заради овој поинаков механизам на настанување како и заради неопходното запирање на терапијата со 5АРИ кога ќе се манифестира, пациентите со појава на гинекомастија како несакано дејство на 5АРИ беа ексклудирани од истражувањето.

## **2. Методи на истражувањето**

Во ова истражување методолошката рамка ја сочинуваат општите научни методи кои го определуваат карактерот на истражувањето. При примената на истражувачките методи посебно место имаа следниве научно - истражувачки методи:

- ⇒ анализа на содржина;
- ⇒ дескриптивен метод;
- ⇒ компаративен метод;
- ⇒ метод на статистичка анализа.

### **2.1. Метод на анализа на содржина**

Анализата на содржината предвидува анализа на основната литература за изработка на докторската дисертација, анализа на научни трудови со иста и слична тематика. За изработка на овој труд се пристапи кон анализа на целосни верзии на трудови од списанија на англиски јазик, интернет страни на англиски јазик и поглавја од книги.

### **2.2. Дескриптивен метод**

Дескриптивните методи се користат за опишување на одредени настани поврзани најчесто со набљудување. Вообичаено може да се користат три типа на дескриптивни методи.

Првиот дескриптивен метод вклучува опис на настанувањето, прогресијата и третманот на БПХ.



Овој метод се примени и за прибирање анамнестички податоци од пациентите за субјективните тегоби и конкретно опишување на времето, начинот и степенот на појавување на несаканите дејства од терапијата за БПХ.

**Вториот дескриптивен (описен) метод** во овој истражувачки труд се однесува на пациентите со дијагностицирана БПХ, кои се на возраст од 45 до 70 години, сеуште сексуално активни и имаат изразани симптоми на долен уринарен тракт заради БПХ со различна тежина и за прв пат се јавуваат на преглед кај уролог.

Сите пациенти кои имаат сомнение за можен карцином на простата, психолошки абнормалности, глувост, деменција, невролошки зболувања и/или се на терапија со вазоактивни агенси, антипсихотици, антидепресиви и/или прележале инфаркт и мозочен удар, беа исклучени од ова истражување.

**Третиот дескриптивен метод** е анкетирање, кој се однесува на сослушување на поединци на тема и потоа опишување на нивните одговори.

Прашалниците користени во истражувањето се специфични, сензитивни, верифицирани и валидирани, преведени на македонски јазик и официјално ставени во употреба од институции и здруженија во државата. Тие им беа дадени на пациентите за пополнување при прегледот кај уролог, откако потпишаа согласност за споделување на одговорите без употреба на лични податоци.

Студијата спроведена во текот на изработка на докторската дисертација е нерандомизирана со оглед на тоа што пациентите не се случајно избрани од целата популација, туку се таргетирано вклучени пациенти со симптоми на БПХ по точно определени критериуми.

### **2.2.1. Индикатори**

Во текот на истражувањето индикатори за следење на пациентите со 5АРИ во терапијата на БПХ беа:

- ⇒ IPSS прашалник за следење на тежината на симптомите на долен уринарен тракт заради БПХ од прво до седмо прашање;
- ⇒ IPSS прашалник - осмо прашање за оцена на квалитет на живот;
- ⇒ IIEF-5 прашалник за еректилна функција и
- ⇒ PHQ-9 прашалник за самопроцена на депресија.

### 2.2.1.1. Прашалник за следење на тежината на симптомите на долен уринарен тракт заради бенигна хиперплазија на простата

Меѓународниот простата симптом збир (IPSS) прашалник е сензитивен, специфичен, стандардизиран, валидиран и преведен на македонски јазик, а дел од препорачаните дијагностички алатки за следење на БПХ од Македонското уролошко здружение.

Тој се користи за скрининг, за брзо иницијално дијагностицирање и следење на симптомите кои се важни за дијагнозата и третманот на пациентите со симптоми на БПХ.

За одредување на СДУТ поврзани со БПХ се користат првите 7 прашања кои се оценети од 0 до 5. Збирниот резултат ги класифицира пациентите на оние со лесни, средни и тешки симптоми (табела 7).

Табела 7. Тежина на симптомите на долен уринарен тракт според IPSS прашалникот

Table 7. Severity of lower urinary tract symptoms according to the IPSS questionnaire

IPSS збир / IPSS score	Тежина на СДУТ / Severity of LUTS
0-7	Нема / No symptms
8-15	Лесни / Mild
16-25	Средни / Moderate
26-35	Тешки / Severe

### 2.2.1.2. Опис на квалитет на живот - осмо прашање според IPSS

Осмото прашање во IPSS прашалникот ни дава најбрза дијагноза во тоа како се чувствуваат пациентите со постоечките сипмптоми на БПХ (табела 8).

Квалитетот на живот е од особена важност за извршување на секојдневните активности на пациентите со БПХ.

Табела 8. Опис на квалитет на живот според IPSS

Table 8. Quality of life description according IPSS

Опис на квалитет на живот според IPSS / Quality of life assessment according to IPSS	Опис на задоволството од квалитетот на живот / Description of quality of life satisfaction
0	Воодушевено / Delighted
1	Задоволно / Satisfied
2	Главно задоволно / Mostly satisfied
3	Половина од времето задоволно, половина незадоволно / Half the time satisfied, half dissatisfied
4	Главно незадоволно / Mostly unsatisfied
5	Несреќно / Unhappy
6	Ужасно / Awful

### 2.2.1.3. IIEF-5 прашалник за еректилна функција

Меѓународниот прашалник IIEF-5 е сензитивен, специфичен, стандардизиран, валидиран и преведен на македонски јазик, а дел од препорачаните алатки на Македонското уролошко здружение. Тој содржи пет прашања кои се бодуваат (од 1 до 5) и според крајниот збир од одговорите на петте прашања се одредува еректилната функција.

Резултат од ЕД прикажани се на (табела 9).

- ⇒ збирот 25 е типичен за здрав човек;
- ⇒ збирот (од 8 до 11) укажуваат на умерена еректилна дисфункција;
- ⇒ збирот (од 1 до 7) покажуваат силна еректилна дисфункција.

Табела 9. Класифицирање на еректилната дисфункција според  
резултатот од IIEF-5

Table 9. Erectile dysfunction grading according IIEF-5 results

<b>IIEF-5 збир / IIEF-5 score</b>	<b>Тежина на еректилна дисфункција / Erectile dysfunction severity</b>
<b>22-25</b>	Нема / <b>No</b>
<b>17-21</b>	Лесна / <b>Mild</b>
<b>12-16</b>	Лесна до умерена / <b>Mild to moderate</b>
<b>8-11</b>	Умерена / <b>Moderate</b>
<b>1-7</b>	Тешка / <b>Severe</b>

#### 2.2.1.4. PHQ-9 прашалник за самопроцена на депресија

PHQ-9 (Patient health questionnaire) прашалникот е стандардизиран, преведен на македонски јазик и валидиран од страна на здружението на психијатри и Универзитетската клиника за психијатрија.

Се состои од девет кратки и едноставни прашања кои се изградени врз критериумите за депресија кои се идентификувани во Дијагностичкиот и статистичкиот прирачник за ментални нарушувања, четвртото издание (DSM-IV).

Бодувањето на одговорите е (од 0 до 3), а вкупниот резултат за деветте прашања може да се движи (од 0 до 27) (табела 10).

- ⇒ крајниот резултат за оценка (поголем од 20) укажува на тешка депресија;
- ⇒ оценка (помеѓу 15 и 19) укажува на умерено тешка депресија;
- ⇒ оценка (помеѓу 10 и 14) укажува на блага депресија;
- ⇒ оценка (помеѓу 5 и 9) укажува на субсиндромален облик на депресија;
- ⇒ оценка (помеѓу 0 и 4) нема знаци за депресија.

Табела 10: Степени на депресија според крајниот збир од PhQ-9

Table 10: Degrees of depression according to the final score of the PhQ-9

Краен збир на бодови од PhQ-9 / PhQ-9 Final score	Степен на депресија / Degree of depression
0 – 4	Нема знаци / No signs
5 – 9	Умерена / Mild
10 - 14	Средна / Moderate
15 - 19	Умерено тешка / Moderately severe
20 - 27	Тешка / Severe

### 3. Метод на компарација

За компаративни цели мора да има најмалку две групи чии варијабли се испитуваат, а потоа се споредуваат. Во ова истражување вклучени се две групи на пациенти:

- ⇒ контролна група пациенти (n=130) со БПХ кои се третираат со монотерапија со  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и
- ⇒ испитувана група пациенти (n=120) со БПХ кои се третираат со двојна терапија со  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и 5АРИ (дутастерид).

Од сите 250 пациенти кои партипицираа во студијата, со симптоми и знаци на БПХ, 130 беа третирани со монотерапија односно со  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин), а 120 беа третирани со двојна терапија односно комбинација од  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор (дутастерид). Контролната група е групата која служи како основна или „стандардна“ состојба. Во ова истражување, контролната група не зема 5АРИ како терапија за БПХ, туку пациентите во таа група се третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор.

Експерименталната група е групата што во третманот за БПХ освен  $\alpha$ 1-блокатор се третира и со 5АРИ. При селекцијата на пациенти секој учесник имаше еднаква веројатност да биде ставен во било која група, што овозможи да се стекне контрола во истражувањето и да се елиминираат алтернативните објаснувања со минимизирање или елиминирање на разликите помеѓу групите.

#### 4. Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичките програми:

- ⇒ Statistica for Windows 7.0 и
- ⇒ SPSS 17.0.

Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со:

- ⇒ просек;
- ⇒ стандардна девијација;
- ⇒ минимални и максимални вредности;
- ⇒ медијална вредност и
- ⇒ интерквартилен ранк.

**Pearson Chi square test, Fischer exact test, Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test** беа користени непараметарски и **Student t-test, Analysis of Variance** се параметарски тестови за независни примероци за:

- ⇒ компарирање на испитуваната група (ИГ) и контролната група (КГ), како и подгрупите (ИГ1, ИГ2) и КГ, во однос на возраста, серумскиот тотален тестостерон (TST) и серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS);
- ⇒ тежината на симптомите на долен уринарен тракт измерена преку меѓународниот прашалник за збирање (IPSS);
- ⇒ еректилната функција измерена преку меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
- ⇒ нарушувањето на расположението измерено со прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9) и прашалник за квалитет на животот (QoI).

**Friedman ANOVA и Wilcoxon Matched pairs** непараметарските тестови за зависни примероци беа употребени за споредба на:

- ⇒ серумскиот тотален тестостерон (TST);
- ⇒ серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS);
- ⇒ меѓународниот прашалник за збирање (IPSS);
- ⇒ меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);

⇒ прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9) и

⇒ квалитет на живот (Qol) по групи во трите времиња.

**Spearman-ов коефициент** на ранк корелација употребивме за анализирање на поврзаноста меѓу:

⇒ меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5) со прашалник за самопроцена на депресија PHQ-9;

⇒ серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);

⇒ серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) со прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9);

⇒ серумскиот тотален тестостерон (TST) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);

⇒ серумскиот тотален тестостерон TST со прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9);

⇒ меѓународниот прашалник за збирање (IPSS) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);

⇒ меѓународниот прашалник за збирање (IPSS) со прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9);

⇒ меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5) со прашалник за квалитет на животот (Qol) и

⇒ прашалник за самопроцена на депресија (PHQ-9) со прашалник за квалитет на животот Qol.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на **p < 0.05**.

## IV. РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

### 1. Дескриптивна анализа на варијаблите на почеток на истражувањето

Во студијата партиципираа вкупно 250 пациенти кои беа дијагностицирани со симптоми и знаци на бенигна простатична хиперплазија (БПХ), третирани амбулантски во Универзитетската клиника за хирушки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје.

Пациентите беа на просечна возраст од  $59.84 \pm 6.4$  години.

- ⇒ најмладиот пациент имаше 45 години;
- ⇒ најстариот беше на 70-годишна возраст;
- ⇒ најголем дел од пациентите беа во шестата деценија од животот, 58.4% или 146 пациенти.

Серумските вредности на тестостеронот кај (26% од n) или 65 пациенти се покажаа пониски вредности од референтната вредност (под 270 ng/dL).

Серумските вредности на DHEAS кај (18% од n) или 45 пациенти покажаа пониски вредности од референтните за возраста (под 80 µg/dl).

Сите пациенти на почетокот имаа уредна еректилна функција и не покажаа нарушување на расположението.

Во однос на СДУТ според крајниот збир на IPSS:

- ⇒ (81,6% од n) или 204 од пациентите беа со средно тешки симптоми;
- ⇒ (18,4% од n) или 46 од пациентите презентираа тешки симптоми.

Описот на квалитетот на живот на вкупниот број пациенти (n=250) кои партиципираа во студијата е прикажан во (табела 11).

- ⇒ (4,8% од n) или 12 пациенти кои се чувствуваа „главно задоволни“ во однос на квалитетот на животот;
- ⇒ (50,8% од n) или 127 пациенти кои се чувствуваа „подеднакво задоволни и незадоволни“ во однос на квалитетот на животот;
- ⇒ (42% од n) или 105 пациенти кои беа „воглавно незадоволни“ во однос на квалитетот на живот;
- ⇒ (2,4% од n) или 6 пациенти кои се чувствуваа „несреќно“ во однос на квалитетот на животот.



Табела 11. Базични вредности на испитуваните варијабли  
Table 11. Basic values of the examined variables

0 - ти месец / <b>zero month</b>		N = 250
<b>voIP mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>50.93 <math>\pm</math> 13.4;</b>
	min-max	30-89
	median (IQR)	50 (39 – 60)
<b>PSA mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>1.83 <math>\pm</math> 1.1;</b>
	min-max	0.07-4.09
	median (IQR)	1.6 (1.05 – 2.67)
<b>TST mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>390.19 <math>\pm</math> 142.6;</b>
	min-max	114-776
	median (IQR)	379 (270 – 494)
<b>TST &lt; 270 ng/dL n (%)</b>		<b>65 (26)</b>
<b>DHEAS mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>151.82 <math>\pm</math> 67.2;</b>
	min-max	15-290
	median (IQR)	155 (96 – 208)
<b>DHEAS &lt; 80 ug/dL n (%)</b>		<b>45 (18)</b>
<b>IPSS mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>17.08 <math>\pm</math> 2.8;</b>
	min-max	12-26
	median (IQR)	17 (15 – 19)
средни симптоми n (%) <b>moderate symptoms</b>		204 (81.6)
тешки симптоми n (%) <b>severe symptoms</b>		46 (18.4)
<b>IIEF mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>23.28 <math>\pm</math> 1.1;</b>
	min-max	22-25
	(median (IQR)	23 (22 – 24)
<b>PHQ mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>1.43 <math>\pm</math> 1.4;</b>
	min-max	0-4
	median (IQR)	1 (0 – 3)
<b>QoI mean <math>\pm</math> SD;</b>		<b>3.42 <math>\pm</math> 0.6;</b>
	min-max	2-5
	median (IQR)	3 (3 – 4)

## 2. Компаративна анализа – контролна група наспроти испитувана група

Од сите 250 пациенти кои партипицираа во студијата, со симптоми и знаци на БПХ, 130 (контролна група) беа третирани со монотерапија односно со  $\alpha 1$ -блокатор (тамсулозин), а 120 (испитувана група) беа третирани со двојна терапија односно комбинација од  $\alpha 1$ -блокатор (тамсулозин) и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор (дутастерид) (слика 27).



Слика 27. Групи и број на пациенти вклучени во истражувањето  
Figure 27. Groups and number of patients included in the study

Пациентите од контролната група КГ и испитувана група ИГ беа хомогени во однос на возраста, односно не се разликуваа сигнификантно во однос на просечната возраст ( $p=0.18$ ).

Пациентите од КГ, третирани само со  $\alpha 1$ -блокатор, беа на возраст (од 45 до 68 години), со просечна возраст од  $59.9 \pm 6.7$ .

Пациентите од ИГ, третирани со комбинирана терапија од  $\alpha 1$ -блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор беа на возраст од 45 до 69 години, со просечна возраст од  $60.95 \pm 5.4$  (табела 12).

Табела 12. Возраст на пациентите вклучени во истражувањето по групи  
(**t** - Student t-test)

Table 12. Age of patients included in the study by groups (**t** - Student t-test)

Група / Group	Возраст / Age		p value
	(mean $\pm$ SD)	median (IQR)	
КГ / CG	59.9 $\pm$ 6.7	45 – 68	t=0.3
ИГ / IG	60.95 $\pm$ 5.4	45 – 69	p=0.18 ns

## 2.1. Компаративна анализа на тежина на симптоми на долен уринарен тракт по групи

Тежината на симптомите на долен уринарен тракт измерена со меѓународниот прашалник за симптоми од простата (IPSS) презентираше несигнификантно различни вредности во КГ и ИГ пред терапија ( $p=0.81$ ), а сигнификантно различни по 6 месеци терапија ( $p=0.000001$ ) и по 12 месеци терапија ( $p=0.045$ ).

Во овие две контролни временски точки по 6 и по 12 месеци терапија, пациентите на комбинирана терапија имаа сигнификантно повисок IPSS збир од пациентите на моно терапија (табела 13, слика 28).

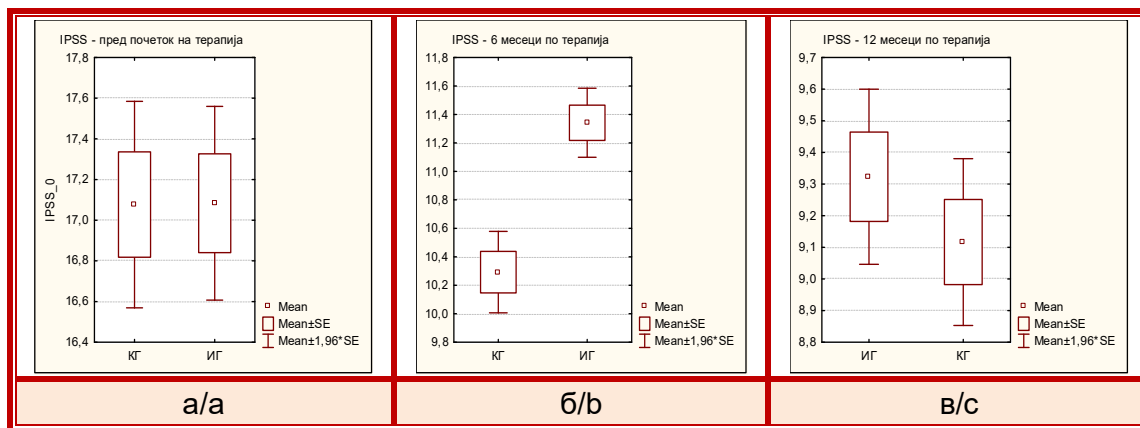
⇒ mean  $10.29 \pm 1.7$  vs  $11.34 \pm 1.4$ , median 10 vs 11 по 6 месеци терапија;

⇒ mean  $9.12 \pm 1.6$  vs  $9.32 \pm 1.5$ , median 9 vs 10, по 12 месеци терапија.

Табела 13. Компаративна анализа на двете групи по однос на тежината на симптомите на долен уринарен тракт во сите три точки на истражувањето (**p** - Mann-Whitney)

Table 13. Comparative analysis of the two groups in terms of the severity of lower urinary tract symptoms in all three points of the study (**p** - Mann-Whitney)

Група / Group	IPSS		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	17.08 ± 2.9	17 (15 – 19)	Z=0.23 p=0.81 ns
ИГ / IG	17.08 ± 2.7	17 (15 – 19)	
6 месец / month 6 <sup>th</sup>			
КГ / CG	10.29 ± 1.7	10 (9 – 11)	Z=4.92 p=0.000001 sig
ИГ / IG	11.34 ± 1.4	11 (10 – 12)	
12 месец / month 12 <sup>th</sup>			
КГ / CG	9.12 ± 1.6	9 (8 – 10)	Z=2.6 p=0.045 sig
ИГ / IG	9.32 ± 1.5	10 (8 – 10)	



Слика 28. Графички приказ на IPSS во контролната (КГ) и испитуваната група (ИГ) на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в) терапија

Figure 28. Graphical presentation of IPSS in the control (CG) and test group (IG) at the beginning (a), after 6 months (b) and after 12 months (c) therapy

Согласно резултатите од меѓународниот прашалник за симптоми од простата (IPSS), пред воведување на терапискиот протокол, во двете групи доминираа пациенти со средни симптоми на долен уринарен тракт – 105 (80.8%) пациенти од КГ и 99 (82.5%) пациенти од ИГ. Кај останатиот дел пациенти, 25 (19,2%) во КГ и 21 (17,5%) во ИГ, БПХ се манифестираше со тешки симптоми на долен уринарен тракт.

По 6 месечна терапија, 6 пациенти, сите третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор имаа лесна симптоматологија, останатите 124 (95.4%) пациенти од оваа група и сите пациенти третирани со комбинирана терапија од  $\alpha$ -блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор имаа средни симптоми од страна на долниот уринарен тракт.

По едногодишно лекување, 18 (13.85%) пациенти на монотерапија и 10 (8.3%) на комбинирана терапија имаа лесни симптоми, останатите 112 (86.15%) пациенти на монотерапија и 110 (91.7%) пациенти на двојна терапија презентираа средни симптоми на долен уринарен тракт заради БПХ.

Статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со лесни, средни и тешки симптоми од долен уринарен тракт, меѓу пациентите од контролната и испитуваната група пред почеток на терапија ( $p=0.72$ ), а сигнификантна по 6 месеци терапија ( $p=0.03$ ).

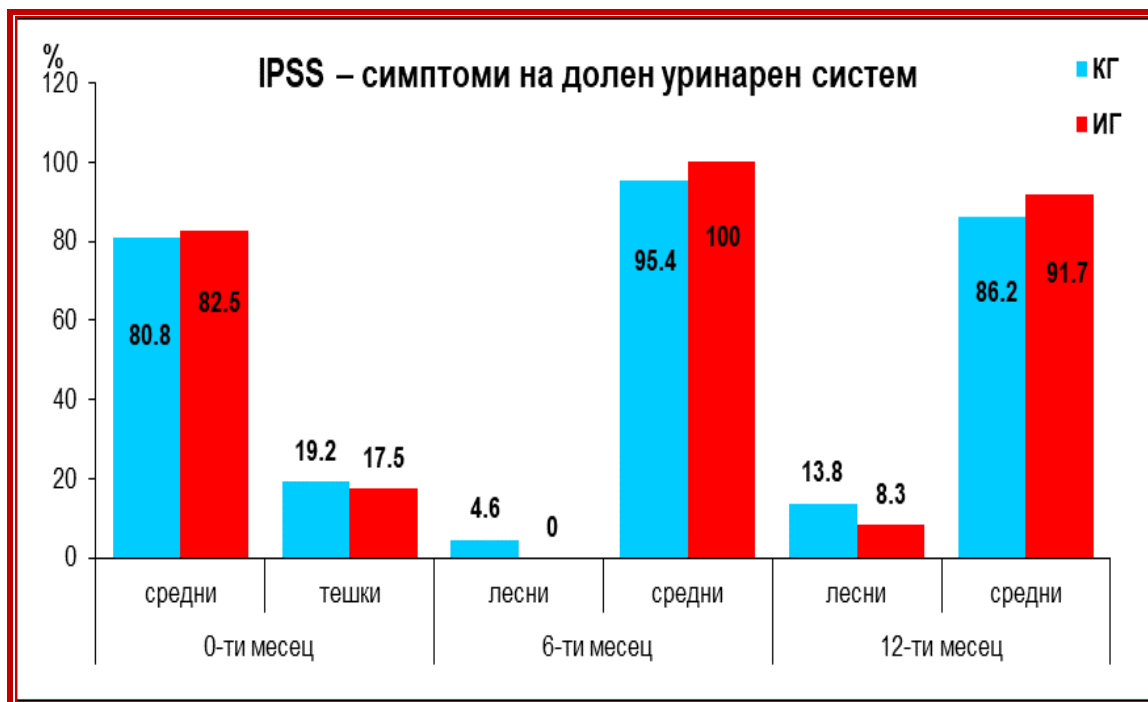
Значајно почесто средно тешка симптоматологија од долниот уринарен тракт по 6 месеци имаа пациентите третирано со комбинирана терапија (табела 14, слика 29).

Табела 14. Квалитативна дистрибуција на пациентите во двете групи според тежината на симптомите на долен уринарен тракт во трите временски точки на истражувањето ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

Table 14. Qualitative distribution of patients in both groups according to the severity of lower urinary tract symptoms in the three time points of the study ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

СДУТ / LUTS	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
0 - ти месец / zero month				
средни / moderate	204	105 (80.77)	99 (82.50)	X²=0.12 p=0.72 ns
тешки / severe	46	25 (19.23)	21 (17.50)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
лесни / mild	6	6 (4.62)	0	Fisher exact p=0.03 sig
средни / moderate	244	124 (95.38)	120 (100)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
лесни / mild	28	18 (13.85)	10 (8.33)	X²=1.91 p=0.17 ns
средни / moderate	222	112 (86.15)	110 (91.67)	

Како што се гледа во табела 13, во текот на истражувањето се зголеми бројот на пациенти со лесни во однос на оние со средни и тешки симптоми по 6 и по 12 месеци терапија во двете групи, што укажува дека начинот на медикаментозно третирање на пациентите со БПХ, само со  $\alpha 1$ -блокатор, или комбинација на  $\alpha 1$ -блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор, имаше сигнификантно влијание на тежината на симптомите на долен уринарен тракт.



Слика 29. Графички приказ на IPSS збирот кај двете групи, во сите три временски точки од истражувањето

Figure 29. Graphical presentation of the IPSS score in both groups, in all three time points of the research

Оваа сигнификантност се однесува на временската точка по 6 месеци терапија за БПХ ( $p=0.03$ ), што беше и очекувано со оглед на брзиот ефект од терапијата со  $\alpha 1$ -блокатор во двете групи.

## 2.2. Компаративна анализа на еректилната функција по групи

Евалуацијата на еректилната функција се следеше со меѓународниот прашалник за еректилна функција IIEF-5. Пациентите од контролната и испитувана група имаа идентичен резултат во однос на збирот од IIEF-5 прашалникот на почетокот на истражувањето ( $p=0.98$ ).

По 6 и по 12 месеци терапија, сигнификантно понизок IIEF-5 збир, што сугерира на појава на еректилна дисфункција, беше регистриран кај пациентите во испитуваната група, третирани со двојна терапија.

Шестиот месец од почетокот на терапија, просечниот збир на овој прашалник беше  $23.65 \pm 0.99$  и  $23.65 \pm 0.99$ , консеквентно во контролната и испитувана група; медијалниот збир беше 24 и 23, консеквентно во контролната и испитувана група.

По една година медикаментозно лекување, просечниот IIEF-5 збир беше  $23.67 \pm 1.1$  и  $20.28 \pm 6.2$ , консеквентно во контролната и испитувана група, медијалниот збир беше 24 и 23, консеквентно во контролната и испитувана група (табела 15, слика 30).

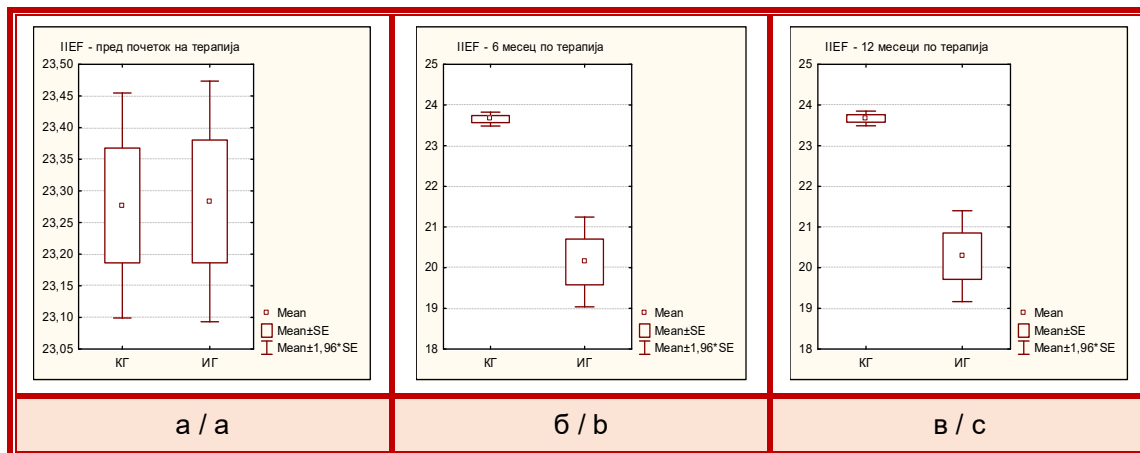
Табела 15. Дистрибуција на пациентите според квалитативна анализа на еректилната функција преку IIEF-5 збирот во двете групи (p - Mann-Whitney)

Table 15. Distribution of patients according to qualitative analysis of erectile function through IIEF-5 score in both groups (p - Mann-Whitney)

Група / Group	IIEF-5		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	23.28 ± 1.03	23 (22 – 24)	Z=0.03 p=0.98 ns
ИГ / IG	23.28 ± 1.06	23 (22 – 24)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	23.65 ± 0.99	24 (23 – 240)	Z=4.77 p=0.000002 sig
ИГ / IG	20.14 ± 6.2	23 (21.5 – 24)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	23.67 ± 1.1	24 (23 – 25)	Z=3.57 p=0.0004 sig
ИГ / IG	20.28 ± 6.2	23 (20.5 – 24)	

Сите пациенти, партиципенти во истражувањето имаа нормална сексуална функција пред да им се ординира терапија за БПХ.

Шестиот месец од лекувањето, сите пациенти од групата третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор имаа нормална сексуална функција. Во групата пациенти третирани со двојна терапија од  $\alpha$ 1-блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор, во оваа временска точка, 93 (77.5%) пациенти имаа нормална сексуална функција, а кај останатите 27 беше регистрирана појава на еректилна дисфункција, најчесто од среден степен (n=13 или 10.8%), следено од тежок степен (n=8 или 6.7%) и средна до умерена кај 6 (5%) пациенти.



Слика 30 Графички приказ на IIEF-5 збирот во контролната (КГ) и испитуваната група (ИГ) на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в).

Figure 30. Graphic presentation of the IIEF-5 score in the control (CG) and test group (IG) at the beginning (a), after 6 months (b) and after 12 months (c).

На крајот на следењето, по 12 месеци терапија, во групата пациенти третирани со  $\alpha 1$ -блокатор, сите 130 пациенти имаа нормална сексуална функција.

Во групата пациенти со ординирана комбинирана терапија, 93 (77.5%) пациенти имаа нормална сексуална функција, останатите имаа еректилна дисфункција, повторно најчесто од среден и тежок степен – 15 (12.5%) и 8 (6.75%), консеквентно, а 4 (3.33%) имаа лесна до умерена ЕД.

Статистичката анализа потврди сигнификантно почеста појава на еректилна дисфункција во ИГ на 6 (Chi-square=33.7  $p<0.0001$ ) и 12 месеци од почетокот на лекувањето (Chi-square=29.5  $p<0.0001$ ).

Во двете контролни временски точки по 6 и по 12 месечна терапија, сигнификантна беше разликата меѓу двете групи и во однос на степенот на еректилна дисфункција ( $p<0.0001$ ) (табела 16, слика 31).

Од направената анализа евидентно е дека по 6 и по 12 месечна терапија за БПХ во контролната група нема појава на еректилна дисфункција, додека во испитуваната група кај 27 пациенти се појави ЕД од различен степен.

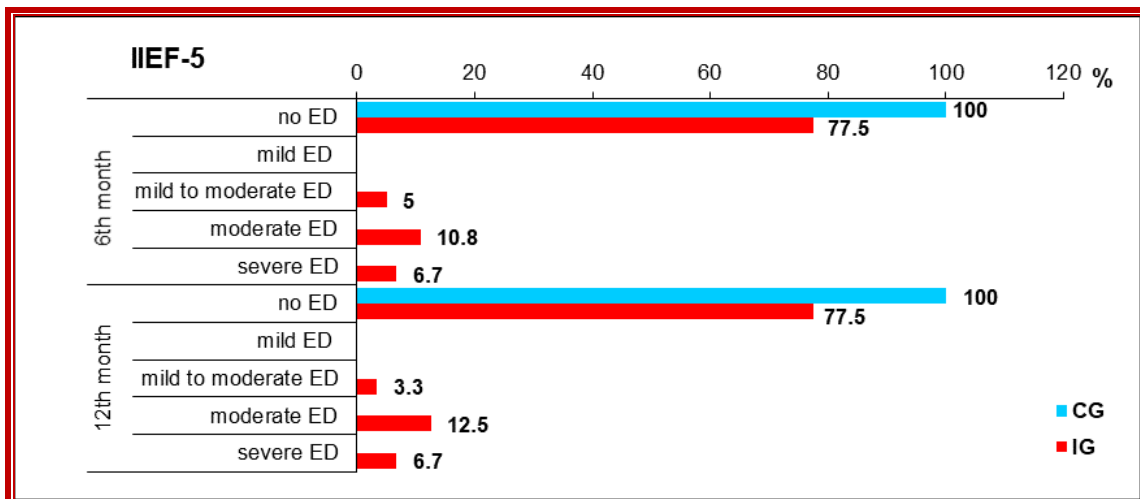
Ова укажува на тоа дека видот на медикаментозната терапија значително влијаеше на настанување на еректилната дисфункција.



Табела 16. Компаративна анализа на двете групи по однос на еректилната функција во сите три точки на истражувањето ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

Table 16. Comparative analysis of the two groups in terms of erectile function in all three points of the study ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

Еректилна функција / Erectile function	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
нормална / normal	220	130 (100)	93 (77.5)	Fisher exact p=0.000 sig
лесна / mild	6	0	6 (5)	
средна / moderate	13	0	13 (10.83)	
тешка / severe	8	0	8 (6.67)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
нормална / normal	217	130 (100)	93 (77.5)	Fisherexact p=0.000 sig
лесна / mild	4	0	4 (3.33)	
средна / moderate	15	0	15 (12.5)	
тешка / severe	8	0	8 (6.67)	



Слика 31. Графички приказ на процентуална застапеност на пациенти со различен степен на еректилна дисфункција

Figure 31. Graphic presentation of the percentage of patients with varying degrees of erectile dysfunction

### 2.3. Компаративна анализа на нарушување на расположението по групи

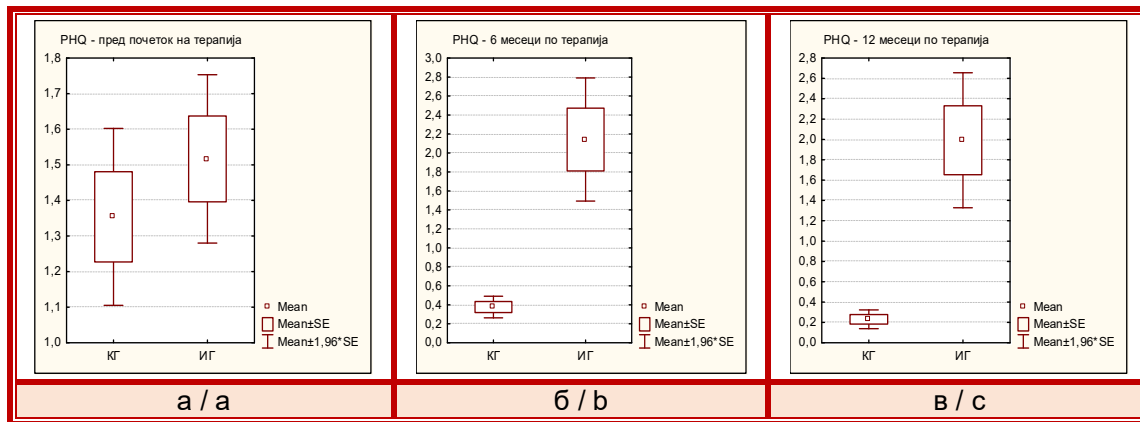
Состојбата на расположението на пациентите вклучени во истражувањето беше следена со прашалник за самопроцена на депресија PhQ-9.

Прашалникот за самопроцена на депресија (PHQ-9) презентираше несигнификантно различни зборови меѓу двете групи пациенти пред терапија ( $p=0.17$ ), а сигнификантно различни по 6 месеци ( $p=0.011$ ) и по 12 месеци терапија ( $p=0.046$ ), како резултат на значајно повисоки бодови за прашалникот добиени кај пациентите на двојна терапија. Просечниот PHQ-9 збир беше  $2.14 \pm 3.6$  во групата пациенти третирани со  $\alpha 1$ -блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор, а  $0.38 \pm 0.7$  во групата третирани само со  $\alpha 1$ -блокатор по 6 месеци од почетокот на терапијата, а  $1.99 \pm 3.7$  и  $0.23 \pm 0.5$ , консеквентно во групата на двојна и моно терапија (табела 17, слика 32).

Табела 17. Компаративна анализа на двете групи по однос на самопроцена на депресија во сите три точки на истражувањето (Z - Mann-Whitney)

Table 17. Comparative analysis of the two groups in terms of self-assessment of depression in all three points of the research (Z - Mann-Whitney)

Група / Group	PHQ-9		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	1.35 ± 1.4	1 (0 – 3)	Z=1.38 p=0.17 ns
ИГ / IG	1.52 ± 1.3	1 (0 – 2.5)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	0.38 ± 0.7	0 (0 – 1)	Z=2.52 p=0.011 sig
ИГ / IG	2.14 ± 3.6	0 (0 – 1)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	0.23 ± 0.5	0	Z=1.82 p=0.046sig
ИГ / IG	1.99 ± 3.7	0 (0 – 1)	



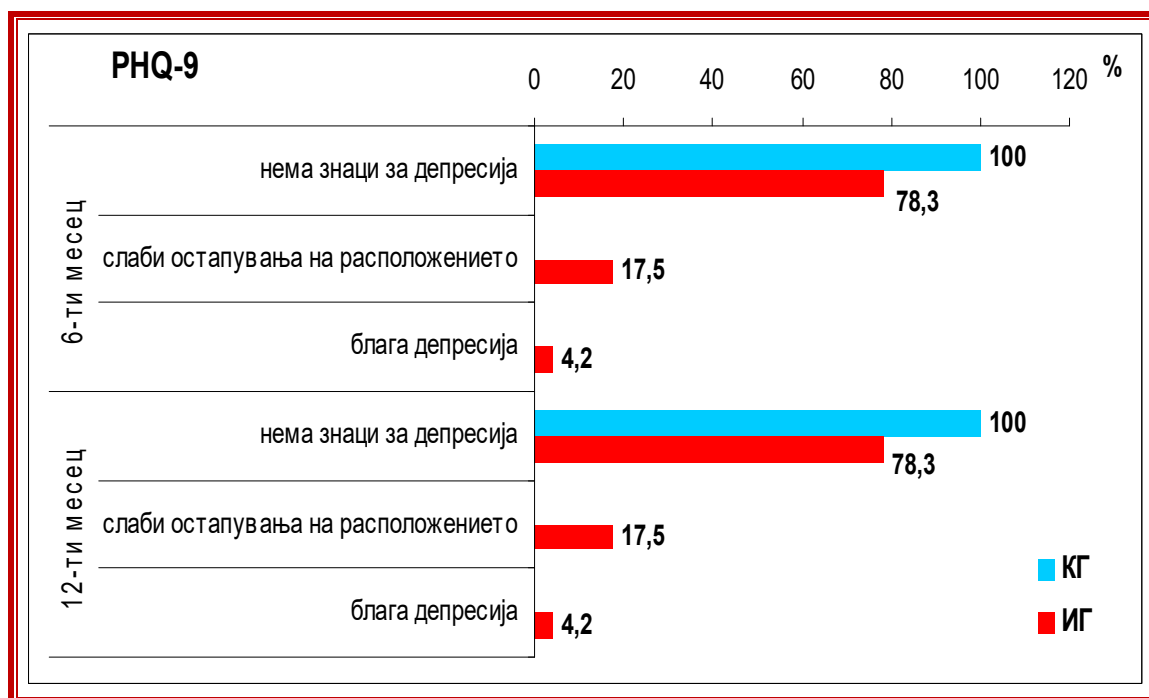
Слика 32. Графички приказ на PhQ-9 во (КГ) и (ИГ) на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в).

Figure 32. Graphic presentation of PhQ-9 in the (CG) and (IG) at the beginning (a), after 6 months (b) and after 12 months (c).

Согласно резултатите, во периодот на лекување, депресивни симптоми не беа регистрирани кај ниту еден пациент од КГ, додека во ИГ 21 (17.5%) пациенти манифестираа слаби отстапувања на расположението, а 5 (4.2%) пациенти имаа блага депресија. (табела 18, слика 33).

Табела 18. Дистрибуција на пациентите според квалитативна анализа на состојбата на расположението преку PHQ-9 во двете групи  
Table 18. Distribution of patients according to qualitative analysis of mood through PHQ-9 in both groups

Расположение / Mood	Група / Group		
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)
<b>6 - ти месец / 6<sup>th</sup> month</b>			
нема знаци за депресија / no signs of depression	224	130 (100)	94 (78.33)
слаби отстапување на расположението / mild mood disturbances	21	0	21 (17.5)
блага депресија / mild depression	5	0	5 (4.17)
<b>12 - ти месец / 12<sup>th</sup> month</b>			
нема знаци за депресија / no signs of depression	224	130 (100)	94 (78.33)
слаби отстапувања на расположението / mild mood disturbances	21	0	21 (17.5)
блага депресија / mild depression	5	0	5 (4.17)



Слика 33. Графички приказ на процентуална застапеност на пациенти со различен степен на нарушување на расположението

Figure 33. Graphic presentation of the percentage of patients with varying degrees of mood disorders

Од направената анализа евидентно е дека по 6 и 12 месечна терапија за БПХ во контролната група нема појава на нарушување на расположението, додека во испитуваната група кај 26 пациенти се појави нарушено расположение од различен степен.

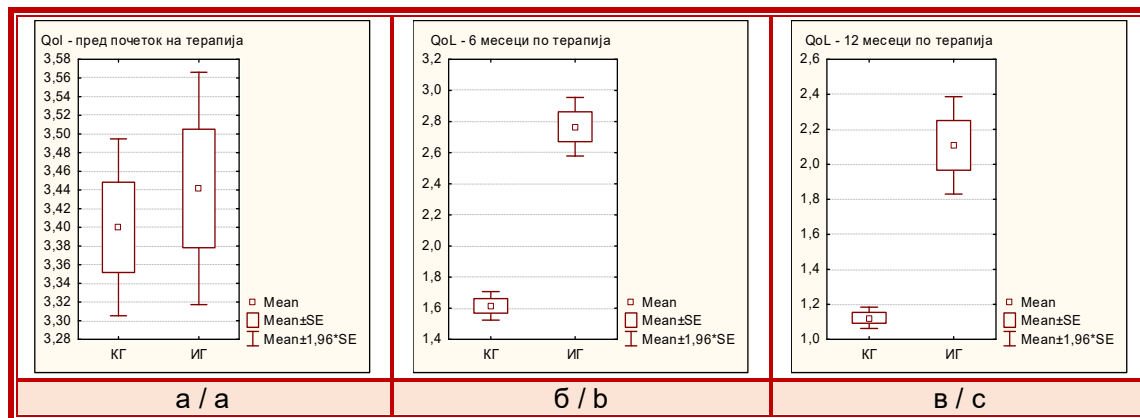
Ова укажува на тоа дека видот на медикаментозната терапија значително влијае на нарушување на расположението на пациентите.

## 2.4. Компаративна анализа на квалитетот на живот по групи

Прашалникот за квалитет на живот презентираше несигнификантно различни зборови меѓу двете групи пациенти пред терапија ( $p=0.7$ ), а сигнификантно различни по 6 месеци и по 12 месеци терапија ( $p<0.0001$ ), како резултат на значајно повисоки зборови за прашалникот добиени кај пациентите на двојна терапија. Просечниот QoL збир беше  $1.62 \pm 0.5$  во контролната група пациенти, а  $2.77 \pm 1.05$  во испитуваната група по 6 месеци од почетокот на терапијата, а  $1.12 \pm 0.5$  и  $2.11 \pm 1.5$ , консеквентно во контролната и испитувана група (табела 19, слика 34).

Табела 19.Компаративна квантитативна анализа на вредностите на квалитетот на живот кај КГ и ИГ (Z - Mann-Whitney)  
Table 19. Comparative quantitative analysis of quality of life values in CG and IG (Z - Mann-Whitney)

Група / Group	QoL		p value
	mean ± SD	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	3.4 ± 0.5	3 (3– 4)	Z=0.4
ИГ / IG	3.44 ± 0.7	3 (3 – 4)	p=0.7 ns
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	1.62 ± 0.5	2 (1– 2)	Z=8.8
ИГ / IG	2.77 ± 1.05	3(2– 3)	p=0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	1.12 ± 0.5	1 (1-1)	Z=5.2
ИГ / IG	2.11 ± 1.5	1 (1 – 2)	p=0.000 sig



Слика 34. Графички приказ на квантитативните вредности на квалитетот на живот во КГ и ИГ на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в).

Figure 34. Graphic presentation of the quantitative values of the quality of life in the CG and IG at baseline (a), after 6 months (b) and after 12 months (c).

Во анализираниот период пациентите на моно и двојна терапија имаа сигнификантно различен квалитет на живот, со сигнификантност од ( $p=0.033$ ) пред почеток на терапија, и ( $p<0.0001$ ) по 6 и по 12 месеци терапија.

Пациентите од ИГ имаа полош квалитет на живот од пациентите од КГ на почетокот на истражувањето.

На контролниот преглед по 6 месеци, задоволни од квалитетот на живот беа 53 (40.8%) пациенти од КГ, 5 (4.2%) од ИГ; воглавно незадоволни и несреќни беа само 8 (6.7%) и 14 (11.7%), пациенти од испитуваната група консеквентно.

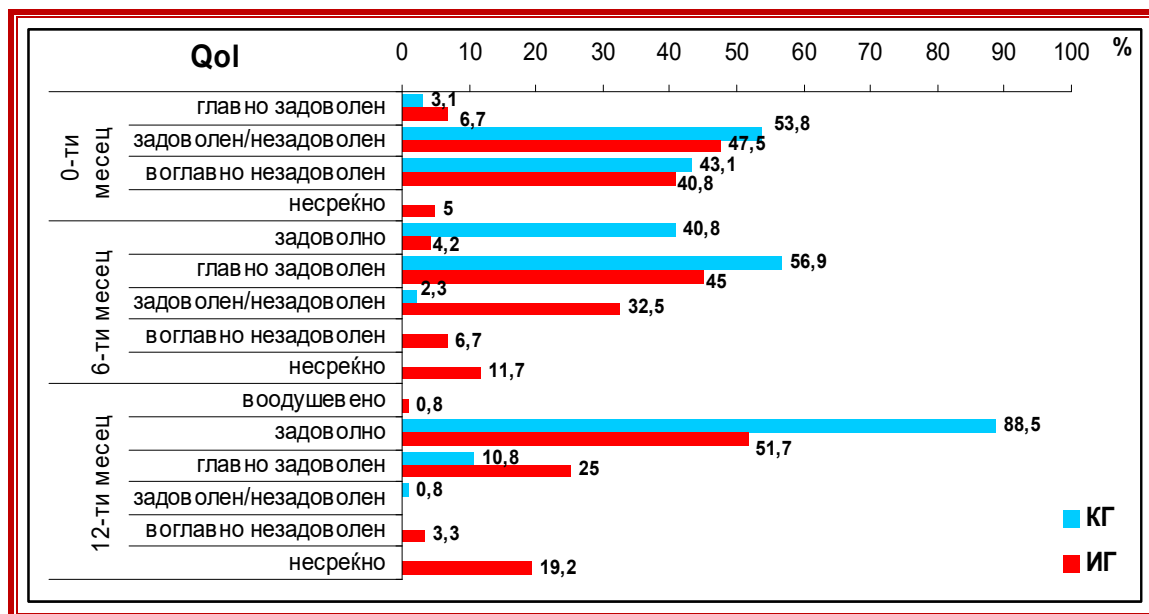
На крајот на следењето, по 12 месеци, 115 (88.5%) пациенти од КГ и 62 (51.7%) од ИГ беа задоволни од квалитетот на живот, 14 (10.8%) пациенти од КГ и 30 (25%) од ИГ беа главно задоволни; воглавно незадоволни и несреќни повторно беа само пациентите од ИГ – 4 (3.3%) и 23 (19.2%), консеквентно (табела 20, слика 35).

Табела 20. Дистрибуција на пациентите според квалитетот на живот во двете групи ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

Table 20. Distribution of patients according to quality of life in both groups ( $\chi^2$  - Pearson Chi-square)

QoL	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
0 - ти месец / zero month				
главно задоволен / mostly satisfied	12	4 (3.08)	8 (6.67)	Fisher exact p=0.028 sig
задоволен-незадоволен / satisfied-unsatisfied	127	70 (53.85)	57 (47.50)	
воглавно незадоволен / mostly unsatisfied	105	56 (43.08)	49 (40.83)	
несреќно / unhappy	6	0	6 (5.0)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
задоволно / satisfied	58	53 (40.77)	5 (4.17)	Fisher exact p=0.000 sig
главно задоволен / mostly satisfied	128	74 (56.92)	54 (45)	
задоволен-еадоволен / satisfied-unsatisfied	42	3 (2.31)	39 (32.5)	
воглавно незадоволен / mostly unsatisfied	8	0	8 (6.67)	
несреќно / unhappy	14	0	14 (11.67)	

QoL	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
воодушевено / delighted	1	0	1 (0.83)	Fisher exact p=0.000 sig
задоволно / satisfied	177	115 (88.46)	62 (51.67)	
главно задоволен / mostly unsatisfied	44	14 (10.77)	30 (25)	
задоволен-незадоволен / satisfied-unsatisfied	1	1 (0.77)	0	
воглавно незадоволен / mostly unsatisfied	4	0	4 (3.33)	
несреќно / unhappy	23	0	23 (19.17)	



Слика 35. Графички приказ на процентуална застапеност на пациенти со различен степен на квалитет на живот во двете групи

Figure 35. Graphic presentation of the percentage of patients with different quality of life in both groups

Евидентно е дека по 6 месеци терапија за БПХ, во контролната група имаше поместување на бодовните единици во корист на подобрување на квалитетот на живот така што по 12 месеци процентот значително се зголеми во корист на пациентите кои се чувствуваат задоволено (88,5%).

Во испитуваната група иако по 6 месеци се зголеми бројот на пациенти кои се чувствуваат главно задоволни, по 12 месеци од почеток на терапијата имаше пораст на бројот на пациенти кои се чувствуваат несреќно односно имаат влошен квалитет на живот.

Од направената анализа евидентно е дека по 6 и по 12 месечна терапија за БПХ во контролната група нема појава на влошување на квалитетот на живот, туку спротивно, подобрување на истиот.

Во испитуваната група кај 27 пациенти се појави нарушено расположение од различен степен.

Ова укажува на тоа дека видот на медикаментозната терапија значително влијае на квалитетот на живот на пациентите со БПХ.

## **2.5. Компаративна анализа на серумски вредности на тестостерон по контролни и испитувани групи**

Базичните вредности на тотален тестостерон во серум не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите од контролната и испитувана група ( $p=0.73$ ). Во контролните временски точки по 6 и по 12 месеци терапија, серумските вредности на вкупен тестостерон не беа сигнификантно различни ( $p=0.83$ ,  $p=0.98$ ).

Почетните просечни серумски концентрации на вкупен тестостерон изнесуваа  $390.29 \pm 149.4$  и  $390.07 \pm 135.5$ , консеквентно во контролната и испитувана група. Средните вредности изнесуваа 346 и 391, консеквентно во контролната и испитуваната група. По 6 месеци од воведување на терапија, просечните серумски концентрации на вкупен тестостерон беа  $390.29 \pm 149.4$  ng/dL во КГ,  $390.07 \pm 135.5$  ng/dL во ИГ. Средните вредности беа 342 ng/dL во КГ и 390 ng/dL во ИГ.

На крајот на следењето на пациентите, по една година просечните серумски концентрации на вкупен тестостерон изнесуваа  $383.93 \pm 148.9$  ng/dL и  $380.06 \pm 136.6$  ng/dL консеквентно во контролната и испитувана група, средните вредности изнесуваа 343 ng/dL и 389 ng/dL консеквентно во контролната и испитувана група

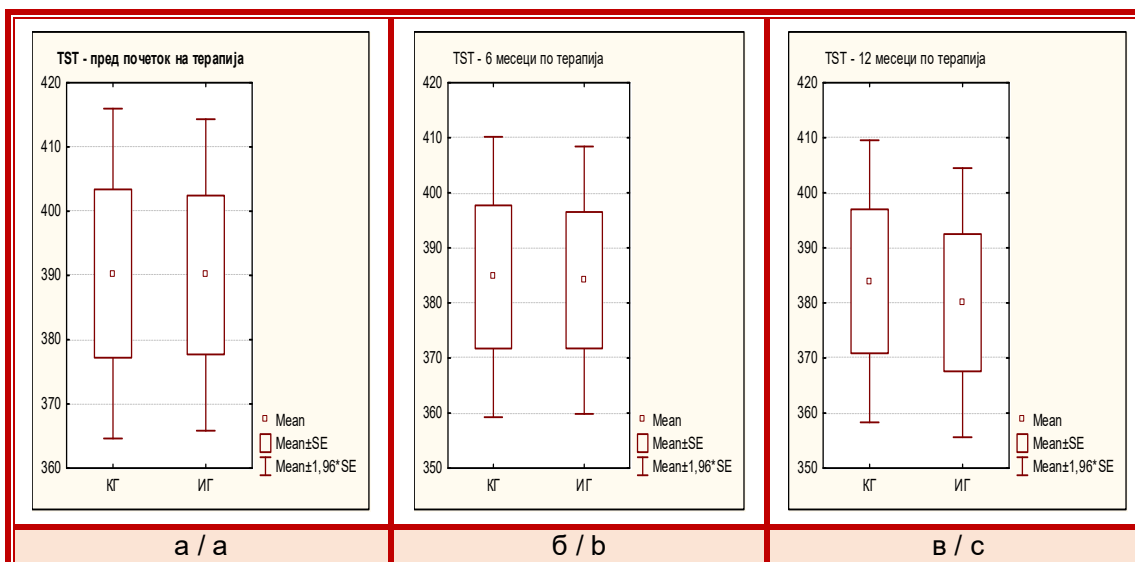
Овие резултати сугерираат на заклучок дека видот на терапија немаше сигнификантно влијание на тоталниот тестостерон во серум кај пациентите со БПХ (табела 21, слика 36).



Табела 21. Квантитативни серумски вредности (ng/dl) на тестостерон кај двете групи во трите временски точки од истражувањето **Z** (Mann-Whitney)

Table 21. Quantitative serum values (ng/dl) of testosterone in both groups at the three time points of the study **Z** (Mann-Whitney)

Група / Group	TST (ng/dL)		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	390.29 ± 149.4	346 (264 – 502)	Z=0.34 p=0.73 ns
ИГ / IG	390.07 ± 135.5	391 (277.5 – 492)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	384.72 ± 148.1	342 (270 – 490)	Z=0.22 p=0.83 ns
ИГ / IG	384.13 ± 135.7	390 (267 – 479)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	383.93 ± 148.9	343.5(250 – 470)	Z=0.03 p=0.98 ns
ИГ / IG	380.06 ± 136.6	389(267.5 – 450)	



Слика 36. Графички приказ на серумски вредности на тестостерон во контролната КГ и испитуваната група ИГ на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в).

Figure 36. Graphic presentation of serum testosterone values in the control (CG) and investigated group (IG) at baseline (a), after 6 months (b) and after 12 months (c).

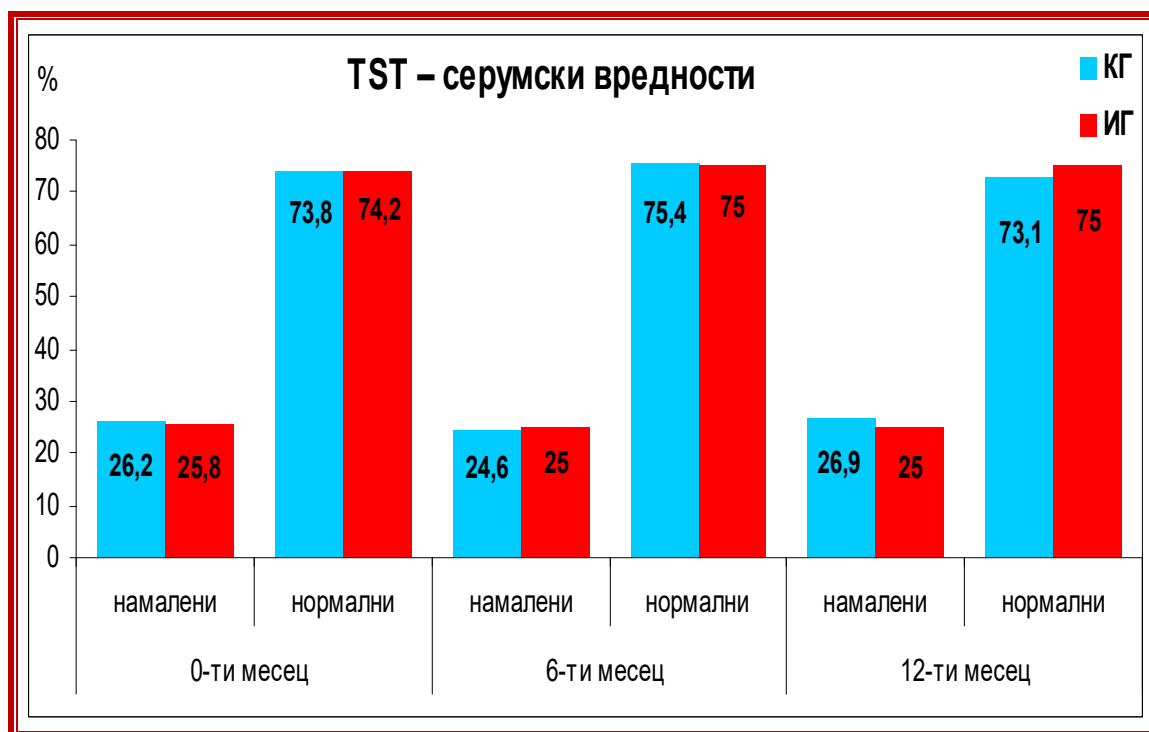
Анализата на серумските вредности на тестостерон покажа дека околу 75% од пациентите од двете групи пред и по терапија имаа нормални вредности на тотален тестостерон во серум.

Намалени серумски вредности на тотален тестостерон (под 270 ng/dL) беа регистрирани кај 34 (26.15%) пациенти од КГ и кај 31 (25.8%) пациенти од ИГ пред почеток на терапија; кај 32 (24.6%) пациенти третирани со  $\alpha$ 1-блокатор и кај 30 (25%) пациенти со двојна терапија по 6 месеци терапија; кај 35 (26.9%) пациенти третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор, и кај 35 пациенти (26.9%) третирани со  $\alpha$ 1-блокатор и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор по 12 месеци терапија (табела 22, слика 37).

Табела 22. Дистрибуција на пациентите во двете групи според вредностите на тестостерон во трите временски точки на истражувањето  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Table 22. Distribution of patients in both groups according to testosterone values in the three time points of the study  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

TST (ng/dL)	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
0 - ти месец / zero month				
намалени / low	65	34 (26.15)	31 (25.83)	X2=0.003 p=0.95 ns
нормални / normal	185	96 (73.85)	89 (74.17)	
6 - ти месец / 6th month				
намалени / low	62	32 (24.62)	30 (25)	X2=0.005 p=0.94 ns
нормални / normal	188	98 (75.38)	90 (75)	
12 - ти месец / 12th month				
намалени / low	65	35 (26.92)	30 (25)	X2=0.12 p=0.73 ns
нормални / normal	185	95 (73.08)	90 (75)	



Слика 37. Графички приказ на процентуалната застапеност според серумските вредности на тестостерон кај двете групи, во сите три временски точки од истражувањето.

Figure 37. Graphic presentation of the percentage according to serum testosterone values in both groups, in all three time points of the research

Како што може да се види од претставените резултати, не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на пациенти со нормални и намалени серумски концентрации на тотален тестостерон, меѓу пациентите од двете групи пред воведување на терапија ( $p=0.95$ ), по 6 месеци ( $p=0.94$ ), и по 12 месеци ( $p=0.73$ ).

## 2.6. Компаративна анализа на серумски вредности на дехидроепиандростерон - сулфат по групи

Серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат на почетокот на воведување на терапија не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите од контролната и испитувана група ( $p=0.82$ ).

Во контролната група беа измерени просечни вредности на DHEAS од  $152.02 \pm 66.1 \mu\text{g/dL}$ , средни вредности од  $149.5 \mu\text{g/dL}$ .

Во испитуваната група пациенти беа измерени просечни вредности на DHEAS од  $151.61 \pm 68.6 \mu\text{g/dL}$ , медијални вредности од  $163 \mu\text{g/dL}$ .

При анализата не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во серумското ниво на DHEAS меѓу двете групи, по 6 месеци ( $p=0.87$ ) и по 12 месеци од почеток на терапија ( $p=0.79$ ).

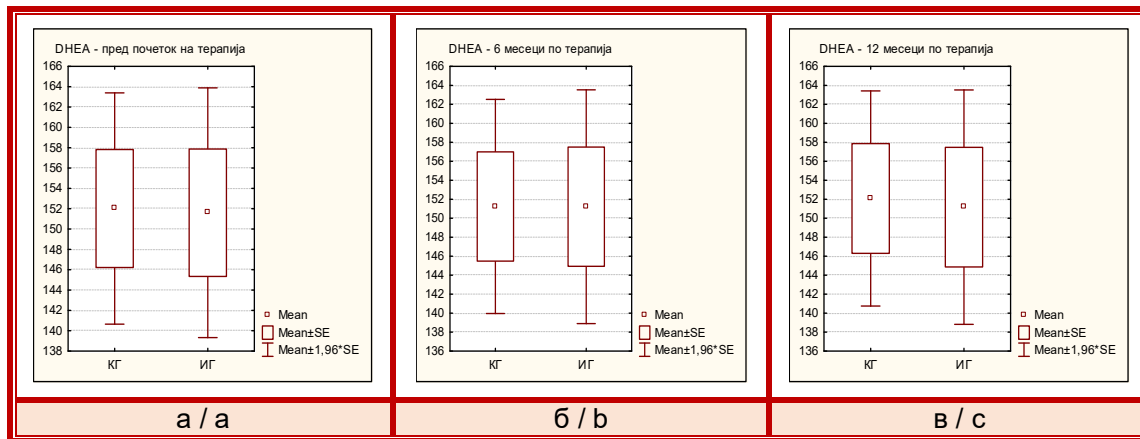
Просечните и медијални вредности по 6 месеци изнесуваа  $151.24 \pm 65.6 \mu\text{g/dL}$  и  $151.22 \pm 68.8 \mu\text{g/dL}$ , односно  $144.5 \mu\text{g/dL}$  и  $162.5 \mu\text{g/dL}$ , консеквентно во групата на моно и двојна терапија; по 12 месеци  $152.08 \pm 65.9 \mu\text{g/dL}$  и  $151.17 \pm 69.08 \mu\text{g/dL}$ , односно  $149.5 \mu\text{g/dL}$  и  $163.5 \mu\text{g/dL}$ , консеквентно во групата на моно и двојна терапија

Начинот на медикаментозно третирање на пациентите со БПХ, само со  $\alpha 1$ -блокатор, или комбинација на  $\alpha 1$ -блокатор и  $5\alpha$ -редуктаза инхибитор, немаше сигнификантно влијание на серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат (табела 23, слика 38).

Табела 23. Серумски вредности ( $\mu\text{g/dL}$ ) на дехидроепиандростерон сулфат кај двете групи во трите временски точки од истражувањето **Z** (Mann-Whitney)

Table 23. Serum values ( $\mu\text{g/dL}$ ) of dehydroepiandrosterone sulfate in both groups at the three time points of the study **Z** (Mann-Whitney)

Група / Group	DHEAS (µg/dL)		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
0 - ти месец / zero month			
КГ / CG	152.02 ± 66.1	149.5 (92 – 213)	Z=0.23 p=0.82 ns
ИГ / IG	151.61 ± 68.6	163 (103 – 198)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	151.24 ± 65.6	144.5 (90 – 211)	Z=0.16 p=0.87 ns
ИГ / IG	151.22 ± 68.8	162.5 (104 – 198)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
КГ / CG	152.08 ± 65.9	149.5(93 – 211)	Z=0.26 p=0.79 ns
ИГ / IG	151.17 ± 69.0	163.5(103 – 196.5)	



Слика 38. Графички приказ на серумски вредности на дехидроепиандростерон сулфат во контролната (КГ) и испитуваната група (ИГ) на почеток (а), по 6 месеци (б) и по 12 месеци (в).

Figure 38. Graphic presentation of serum values of dehydroepiandrosterone sulfate in the control (CG) and test group (IG) at baseline (a), after 6 months (b) and after 12 months (c).

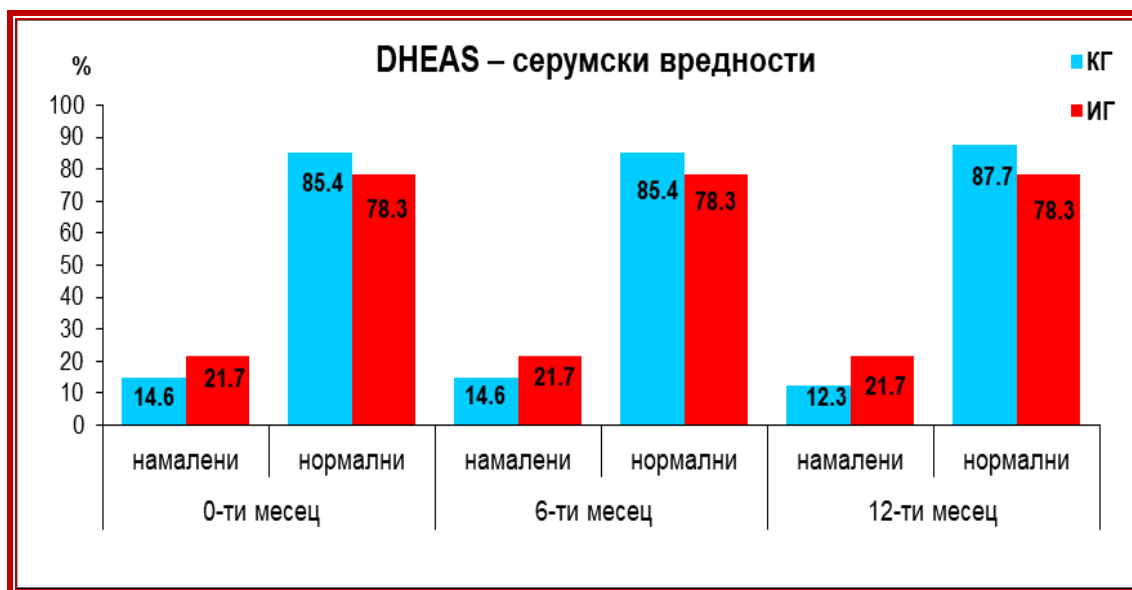
Пред почеток на воведување терапија и 6 месеци потоа, 19 (14.6%) пациенти од КГ и 26 (21.7%) од ИГ имаа намалени вредности на DHEAS во серум. Во овие две временски точки не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на застапеност на пациенти со нормални и намалени серумски вредности на DHEAS ( $p=0.15$ ) (табела 24, слика 39).

Табела 24. Квалитативна дистрибуција на пациентите во двете групи според вредностите на дехидроепиандростерон сулфат во трите временски точки на истражувањето  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Table 24. Qualitative distribution of patients in both groups according to the values of dehydroepiandrosterone sulfate in the three time points of the research  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

DHEAS (µg/dL)	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
0 - ти месец / zero month				
намалени / low	45	19 (14.62)	26 (21.67)	χ²=2.1 p=0.15 ns
нормални / normal	205	111 (85.38)	94 (78.33)	

DHEAS (µg/dL)	Група / Group			p value
	„n“	КГ / CG n (%)	ИГ / IG n (%)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
намалени / low	45	19 (14.62)	26 (21.67)	X <sup>2</sup> =2.1 p=0.15 ns
нормални / normal	205	111 (85.38)	94 (78.33)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
намалени / low	42	16 (12.31)	26 (21.67)	X <sup>2</sup> =3.9 p=0.048 sig
нормални / normal	208	114 (87.69)	94 (78.33)	



Слика 39. Графички приказ на процентуалната застапеност според серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат кај двете групи, во сите три временски точки од истражувањето.

Figure 39. Graphical presentation of the percentage according to the serum values of dehydroepiandrosterone sulfate in both groups, in all three time points of the research.

По 12 месеци терапија беа регистрирани сигнификантно почесто намалени серумски вредности на DHEAS кај пациентите од ИГ споредено со КГ – 26 (21.7%) vs 16 (12.3%); (p=0.048).

### **3. Корелациони анализи помеѓу варијаблите во двете групи во различни временски точки на истражувањето**

Во првата контролна точка по започнување на медикаментозната терапија за БПХ, настанала промена кај испитуваните варијабли.

Со цел да се потврди или исклучи меѓусебното влијание и корелација на промените на испитуваните варијабли, се направи анализа на истите во контролните точки на истражувањето односно по 6 и по 12 месеци од започнувањето на третманот на БПХ.

Направени се корелациони анализи помеѓу: еректилната функција и нарушување на расположението, еректилната функција и серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат, нарушувањето на расположението и серумски вредности на дехидроепиандростерон сулфат, еректилната функција и серумски вредности на тестостерон, нарушување на расположението и серумски вредности на тестостеронот, тежината на изразеност на симптоми на долен уринарен тракт и еректилната функција, тежината на симптомите на долен уринарен тракт и нарушување на расположението и еректилната дисфункција и квалитетот на живот и нарушување на расположението и квалитетот на живот.

#### **3.1. Корелација помеѓу еректилната функција и нарушување на расположението**

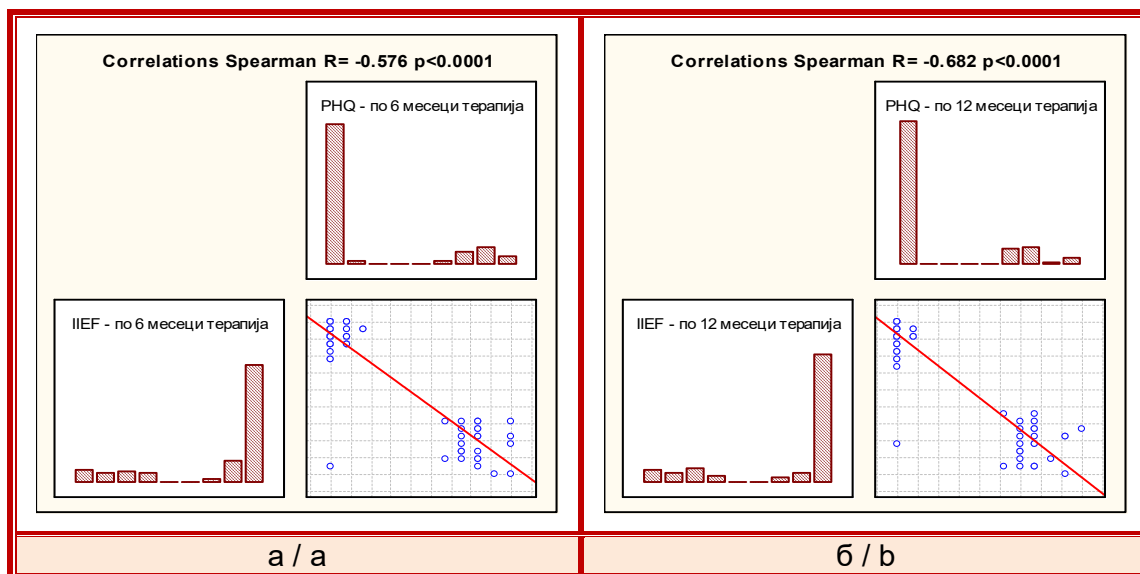
Испитуваната корелација помеѓу Скалата за еректилна функција и Скалата за самоevaluација на нарушување на расположението по 6 и по 12 месеци терапија беше несигнификантна во КГ ( $p=0.37$ ,  $p=0.41$ ), а сигнификантна во ИГ ( $p<0.0001$ ).

Според вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација, овие сигнификантни поврзаности беа негативни, односно идиректни ( $R= -0.576$ ,  $R=-0.682$ , консеквентно по 6 и по 12 месеци терапија), што значи дека со зголемување на IIEF-5 збирот, PHQ збирот се намалува, и обратното.

Овие статистички сигнификантни корелации сугерираат на заклучок дека пациентите кои се третираат со двојна терапија и имаат појава на еректилна дисфункција имаат влошување на состојбата на расположението до појава на депресија, и обратното (табела 25, слика 40).

Табела 25. Корелација помеѓу еректилната функција и нарушување на расположението во двете групи во двете контролни точки  
Table 25. Correlation between erectile function and mood disorders in both groups at both control points

IIEF-5 & PHQ-9	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.079	0.37 ns	-0.576	0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.073	0.41 ns	-0.682	0.000 sig



Слика 40. Spearman rank корелација помеѓу еректилната функција по 6 (а) и по 12 (б) месеци кај двете групи

Figure 40. Spearman rank correlation between erectile function after 6 (a) and after 12 (b) months in both groups

Оваа сигнификантност на корелацијата помеѓу еректилната дисфункција и нарушеното расположение оди во прилог на потврда на главната хипотеза на докторската дисертација.

### 3.2. Корелација помеѓу еректилната функција и серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат

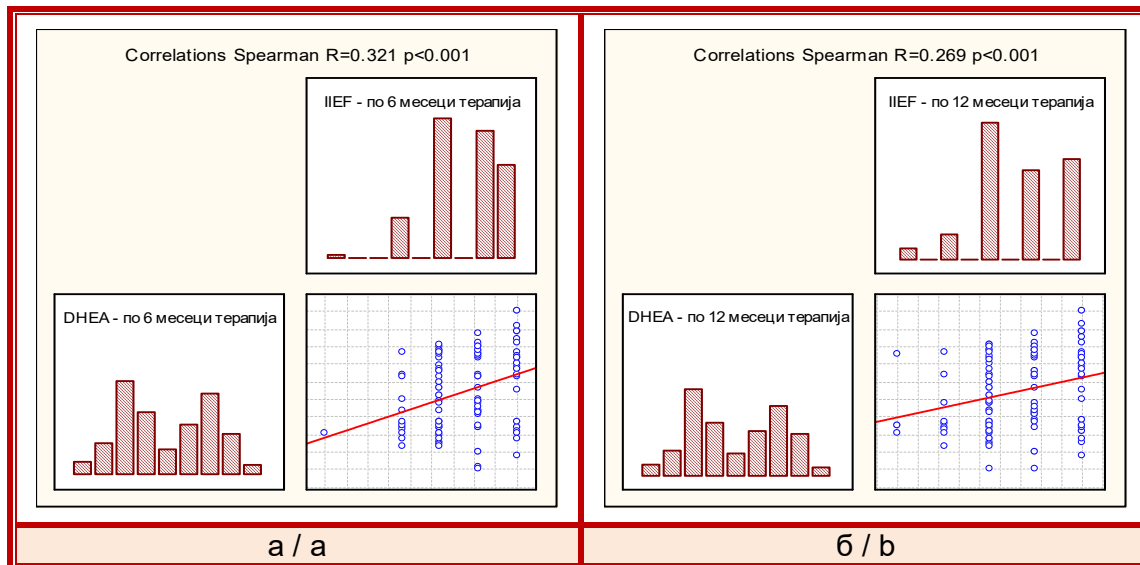
Скалата за еректилна дисфункција позитивно сигнификантно корелираше со серумското ниво на DHEAS по 6 и по 12 месеци терапија, и во КГ и во ИГ.



Вредностите на Spearman-овиот коефициент и „p“ вредностите во КГ беа 0.321 и (p=0.0002), шестиот месец од почетокот на терапија, 0.269 и (p=0.002), по терапија од една година, додека во ИГ беше регистрирана посилна корелација, со R и p вредности од 0.614 (p<0.0001) по 6 месеци терапија, и 0.65 (p<0.0001) по 12 месеци.

Табела 26. Корелација помеѓу еректилната функција и серумските вредности на DHEAS во двете групи во двете контролни точки  
Table 26. Correlation between erectile function and serum DHEAS values in both groups at both control points

DHEAS & IIEF-5	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
<b>6 - ти месец / 6<sup>th</sup> month</b>	0.321	0.0002 sig	0.614	0.000 sig
<b>12 - ти месец / 12<sup>th</sup> month</b>	0.269	0.002 sig	0.650	0.000 sig

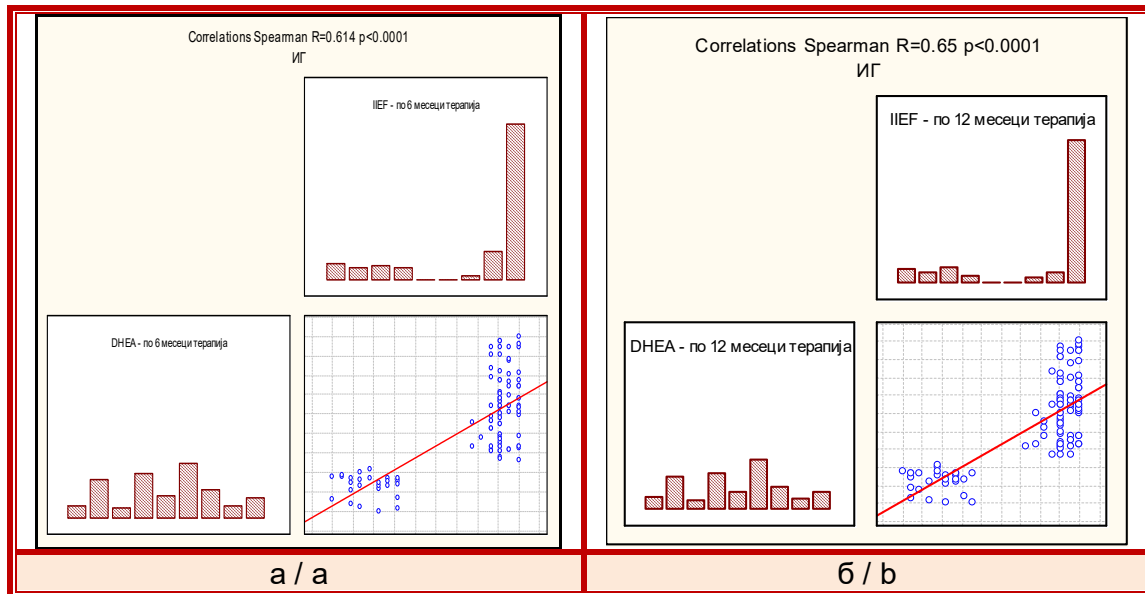


Слика 41: Spearman rank корелација помеѓу еректилната функција и DHEAS по 6 (а) и 12 (б) месеци во контролната група

Figure 41: Spearman rank correlation between erectile function and DHEAS after 6 (a) and 12 (b) months in the control group

Со намалување на серумското ниво на DHEAS, IIEF-5 збирот се намалуваше и обратното. Кај пациентите на моно и двојна терапија за БПХ, при намалување на DHEAS во серум, тежината на ерекtilна дисфункција се зголемуваше и обратното.

Овие промени беа посилно изразени кај пациентите на комбинирана терапија со  $\alpha 1$ -блокатор и  $5\alpha$ -редуктаза инхибитор. (табела 26, слика 41 и слика 42).



Слика 42. Spearman rank корелација помеѓу еректилната функција и DHEAS по 6 (а) и 12 (б) месеци во испитуваната група

Figure 42. Spearman rank correlation between erectile function and DHEAS after 6 (a) and 12 (b) months in the study group

### 3.3. Корелација помеѓу нарушувањето на расположението и серумски вредности на дехидроепиандростерон сулфат

Не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу скалата за депресија и серумското ниво на DHEAS по 6 и по 12 месеци терапија во КГ ( $p=0.86$  и  $p=0.82$  консеквентно).

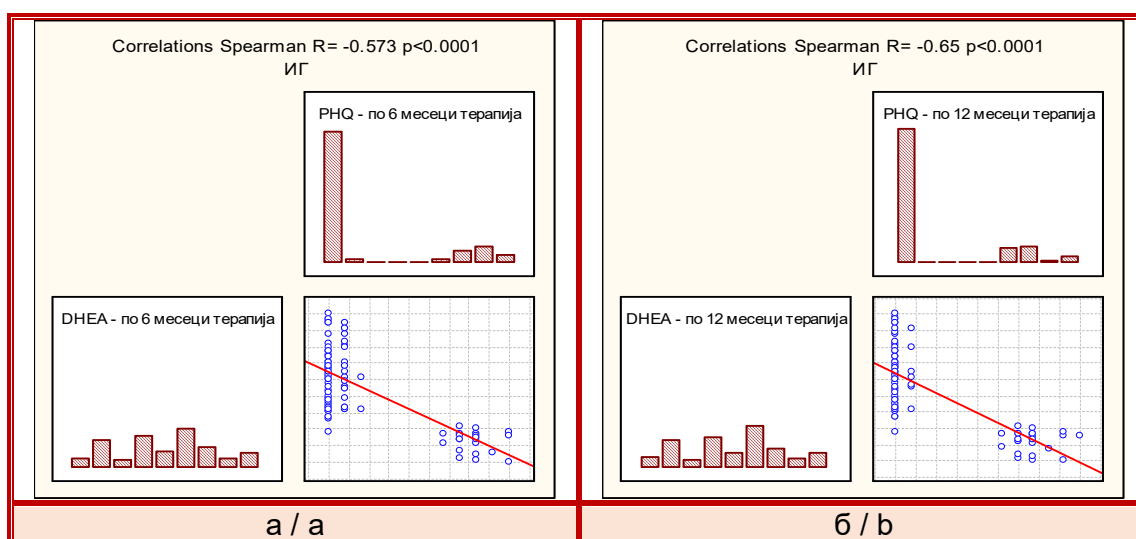
Во ИГ корелацијата беше сигнификантна и во двете временски точки ( $p<0.0001$ ), со вредности на Spearman-овиот коефициент од  $R = -0.573$  и  $R = -0.649$ , консеквентно по 6 и по 12 месеци од почетокот на терапијата, кои укажуваат на негативна, индиректна корелација.

Со намалување на серумското ниво на DHEAS, PhQ-9 збирот се зголемуваше и обратното. Пациентите на двојна терапија за БПХ со пониски серумски вредности на DHEAS имаа положош резултат за прашалникот за депресија, и обратното (табела 27, слика 43).

Табела 27. Корелација помеѓу нарушување на расположението и серумските вредности на DHEAS во двете групи во двете контролни точки

Table 27. Correlation between mood disorders and serum DHEAS values in both groups at both control points

DHEAS & PHQ-9	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.016	0.86 ns	-0.573	0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.019	0.82 ns	-0.649	0.000 sig



Слика 43. Spearman rank корелација помеѓу нарушување на расположението и DHEAS по 6 (а) и 12 (б) месеци во испитуваната група

Figure 43. Spearman rank correlation between mood disorder and DHEAS after 6 (a) and 12 (b) months in the study group

### 3.4. Корелација помеѓу еректилната функција и серумски вредности на тестостерон

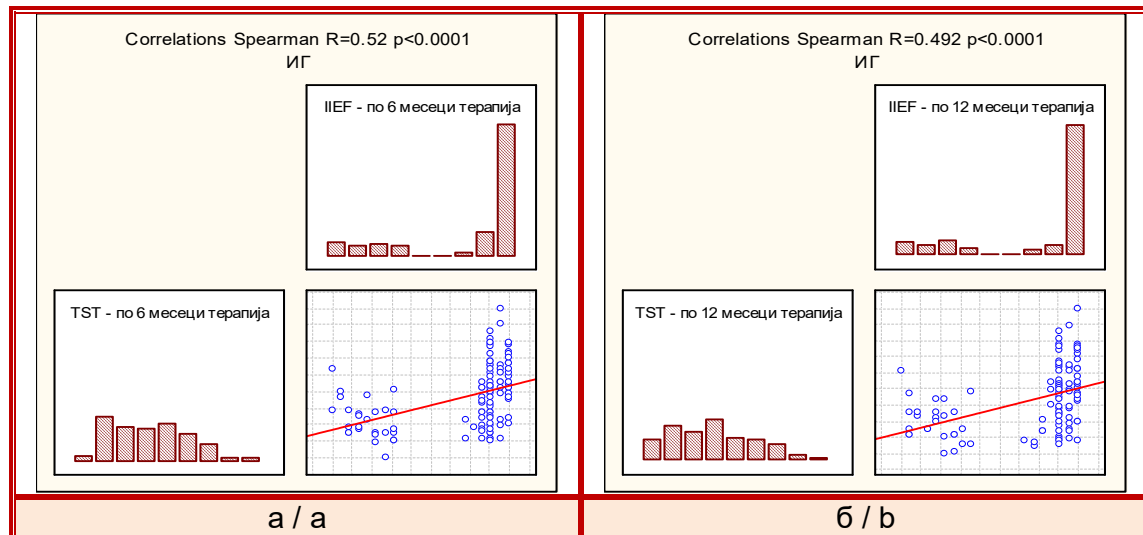
По 6 и по 12 месеци, во КГ не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу серумското ниво на тотален тестостерон и збирот од IIEF-5 ( $p=0.21$ ). Во ИГ оваа анализирана корелација беше сигнификантна 6 месеци по почетокот на терапијата, и по завршената терапија ( $p<0.0001$ ). Во однос на правецот на корелацијата, истата беше позитивна, односно директна, и покажува дека кај пациентите на двојна терапија, со намалување на вкупниот тестостерон во серум, IIEF-5 збирот се намалува, и обратното.

Пациентите со пониски серумски вредности на тестостерон имаат потежок степен на еректилна дисфункција, и обратно ( $p < 0.001$ ) (табела 28, слика 44).

Табела 28. Корелација помеѓу еректилната функција и серумските вредности на тестостерон во двете групи во двете контролни точки

Table 28. Correlation between erectile function and serum testosterone levels in both groups at both control points

TST & IIEF-5	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.111	0.21 ns	0.521	0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.112	0.21 ns	0.492	0.000 sig



Слика 44. Spearman rank корелација помеѓу еректилната функција и серумските вредности на тестостерон по 6 (а) и 12 (б) месеци во испитуваната група

Figure 44. Spearman rank correlation between erectile function and serum testosterone values after 6 (a) and 12 (b) months in the study group

Ова покажува дека појавата на еректилна дисфункција кај пациентите на медикаментозна терапија со 5АРИ корелира со нивото на серумски тестостерон кај овие пациенти.

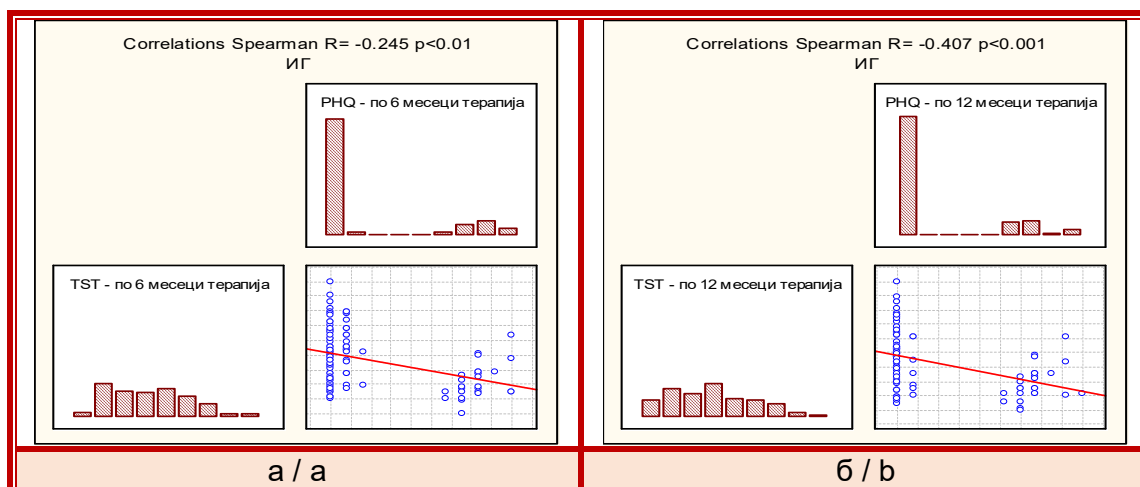
### 3.5. Корелација помеѓу нарушување на расположението и серумски вредности на тестостеронот

Испитуваната корелација помеѓу вкупниот тестостерон во серум и скалата за самоевалуација на нарушување на расположението по 6 и по 12 месеци терапија беше несигнификантна во КГ ( $p=0.37$ ,  $p=0.11$ ), а сигнификантна во ИГ ( $p=0.007$ ,  $p<0.0001$ , консеквентно по 6 и по 12 месеци). Според вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација, овие сигнификантни поврзаности беа негативни, односно идиректни ( $R= -0.244$  по 6 месеци,  $R= -0.406$  по 12 месеци терапија), што значи дека со намалување на серумскиот тестостерон, PHQ9 збирот се зголемува, и обратно (таб. 29, сл. 45).

Табела 29. Корелација помеѓу нарушувања на расположението и нивото на серумскиот тестостерон кај двете групи во двете контролни точки

Table 29: Correlation between mood disorders and serum testosterone levels in both groups at both control points

TST & PHQ-9	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	-0.079	0.37 ns	-0.244	0.007 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	-0.139	0.11 ns	-0.406	0.000 sig



Слика 45. Spearman rank корелација помеѓу PHQ-9 и серумските вредности на тестостерон по 6 (а) и 12(б) месеци во испитуваната група

Figure 45. Spearman rank correlation between PHQ-9 and serum testosterone values at 6 (a) and 12 (b) months in investigated group

### 3.6. Корелација помеѓу тежината на изразеност на симптоми на долен уринарен тракт и еректилната функција

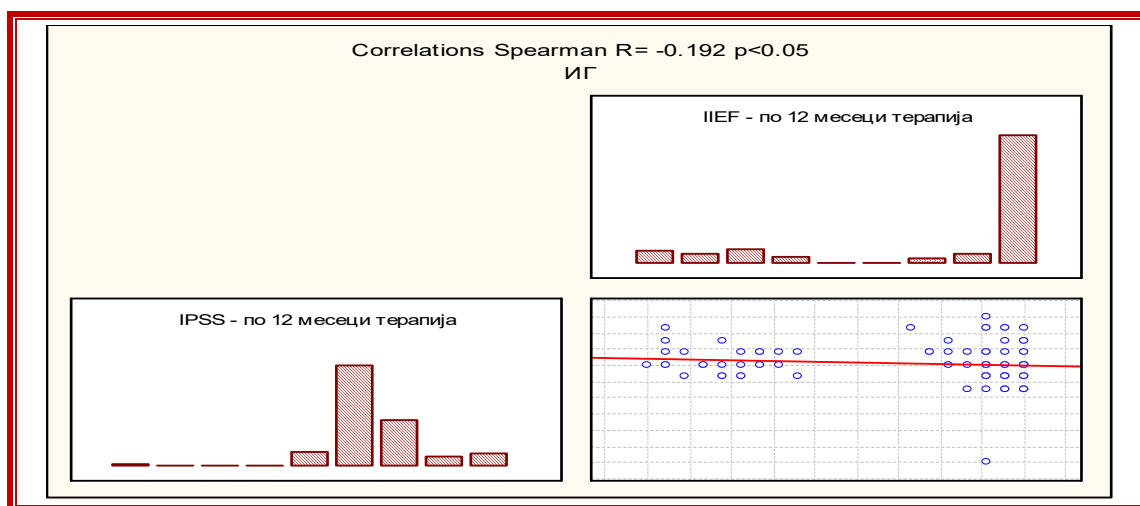
Согласно резултатите од анализираната корелација помеѓу IPSS и IIEF-5, сигнификантна корелација меѓу двете скали беше најдена само во ИГ по медикаментозен третман во траење од една година ( $p=0.035$ ).

Оваа поврзаност беше негативна, односно индиректна ( $R=-0.192$ ), што покажува дека IIEF-5 збирот се зголемуваше со намалување на IPSS збирот, и обратното. Кај пациентите на комбинирана терапија, степенот на еректилна дисфункција се намалуваше со намалување на тежината на симптомите на долниот уринарен тракт, и обратното (табела 30, слика 46).

Табела 30. Корелација помеѓу тежината на симптомите на долниот уринарен тракт и еректилната функција кај двете групи во двете контролни точки

Table 30. Correlation between severity of lower urinary tract symptoms and erectile function in both groups at both control points

IPSS & IIEF-5	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.028	0.75 ns	-0.011	0.91 ns
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	-0.021	0.82 ns	-0.192	0.035 sig



Слика 46. Spearman rank корелација помеѓу тежината на симптомите на долниот уринарен тракт и еректилната функција по 12 месеци во ИГ

Figure 46. Spearman rank correlation between severity of lower urinary tract symptoms and erectile function after 12 months in IG

### 3.7. Корелација помеѓу тежината на симптомите на долен уринарен тракт и нарушување на расположението

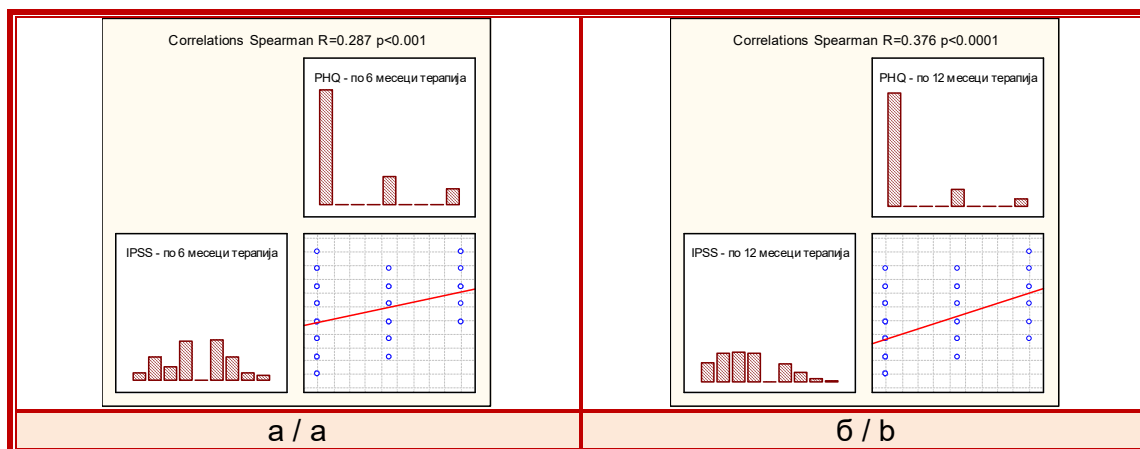
Позитивна, директна корелација беше потврдена во КГ меѓу тежината на симптомите од долен уринарен тракт и скалата за расположение, односно за депресивни симптоми, по 6 месеци ( $R=0.287$ ,  $p=0.0009$ ), и 12 месеци терапија ( $R=0.376$ ,  $p=0.00001$ ). PHQ-9 збирот се намалуваше со намалување на IPSS збирот, и обратното.

Во испитуваната група, во анализираниите временски точки по почеток на медикаментозниот третман не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу IPSS и PHQ-9 ( $p=0.1$ ,  $p=0.12$ , консеквентно) (табела 31, слика 47).

Табела 31. Корелација помеѓу тежината на симптомите на долен уринарен тракт и нарушувања на расположението кај двете групи во двете контролни точки

Table 31. Correlation between severity of lower urinary tract symptoms and mood disorders in both groups at both control points

IPSS & PHQ-9	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.287	0.0009 sig	0.151	0.1 ns
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.376	0.00001 sig	0.141	0.12 ns



Слика 47. Сигнификантна Spearman rank корелацијата помеѓу тежината на симптомите на долниот уринарен тракт и нарушувањата на расположението по 6 (а) и по 12 месеци (б) во КГ

Figure 47. Significant Spearman rank correlation between severity of lower urinary tract symptoms and mood disorders after 6 (a) and 12 months (b) in CG

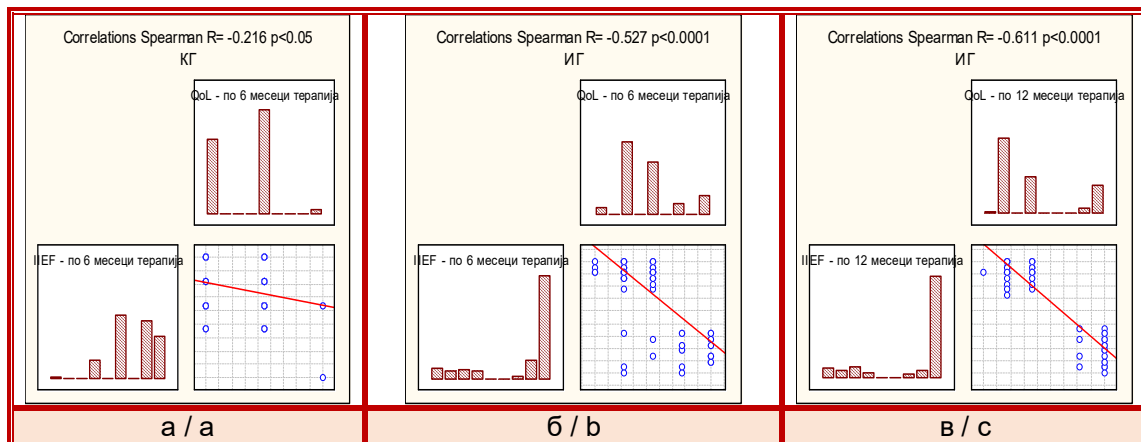
### 3.8. Корелација помеѓу еректилната дисфункција и квалитетот на живот

Скалата за еректилна функција и прашањето за квалитет на живот сигнификантно корелираа меѓу себе во КГ и ИГ по 6 месеци терапија ( $p=0.013$ ,  $p<0.0001$ ), а во ИГ по 12 месеци терапија ( $p<0.0001$ ).

Според вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација, овие сигнификантни поврзаности беа негативни, односно идиректни  $R= -0.216$  за корелацијата во КГ по 6 месеци,  $R= -0.527$  за корелацијата во ИГ по 6 месеци, и  $R= -0.611$  за корелацијата во ИГ по 12 месеци терапија, што значи дека со зголемување на IIEF-5 збирот, QoL збирот се намалува, и обратното. Пациентите со подобра еректилна функција се позадоволни од квалитетот на живот, и обратното (табела 32, слика 48).

Табела 32. Корелација помеѓу еректилната функција и квалитетот на живот кај двете групи во двете контролни точки  
Table 32. Correlation between erectile function and quality of life in both groups at both control points

IIEF-5 & QoL	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	- 0.216	0.013sig	-0.527	0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.043	0.63 ns	-0.611	0.000 sig



Слика 48. Spearman rank корелацијата помеѓу еректилната функција и квалитетот на живот по 6 месеци во КГ (а) и во ИГ (б) и по 12 месеци (в) во ИГ

Figure 48. Spearman rank correlation between erectile function and quality of life after 6 months in CG (a) and IG (b) and after 12 months (c) in IG



### 3.9. Корелација помеѓу нарушување на расположението и квалитетот на живот

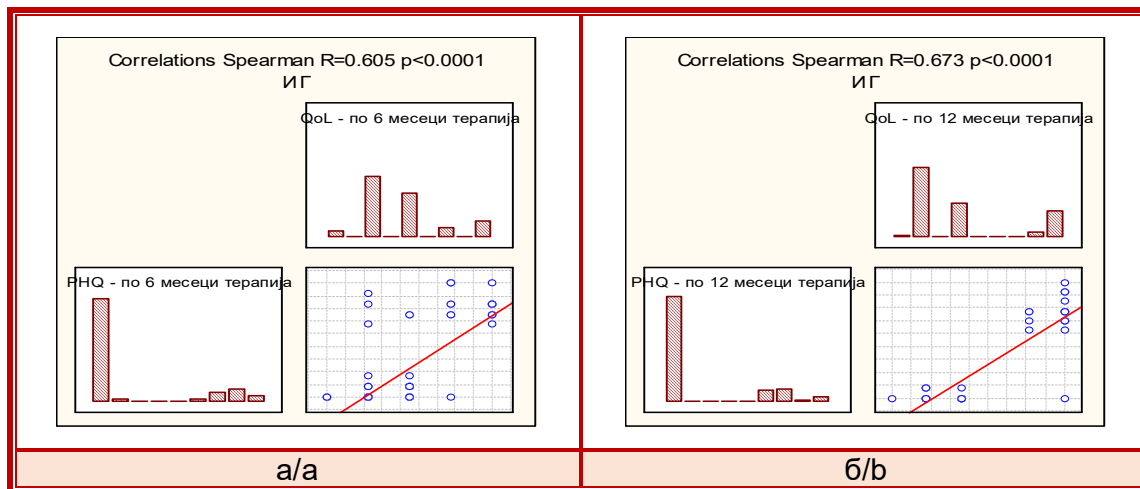
Во контролната група, во анализираниите временски точки по почеток на медикаментозниот третман не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу QoL и PHQ-9 ( $p=0.3$ ).

Во испитуваната група, корелацијата меѓу овие две скали беше сигнификантна, а во однос на правецот корелацијата беше позитивна, односно директна, по 6 месеци ( $R=0.605$ ,  $p<0.0001$ ), и по 12 месеци терапија ( $R=0.673$ ,  $p<0.0001$ ). QoL збирот се зголемуваше со зголемување на PhQ-9 збирот, и обратното (табела 33, слика 49).

Табела 33. Корелација помеѓу расположението и квалитетот на живот кај двете групи во двете контролни точки

Table 33. Correlation between mood and quality of life in both groups at both control points

QoL & PhQ-9	КГ / CG		ИГ / IG	
	Spearman R	p-level	Spearman R	p-level
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.09	0.3 ns	0.605	0.000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.09	0.3 ns	0.673	0.000 sig



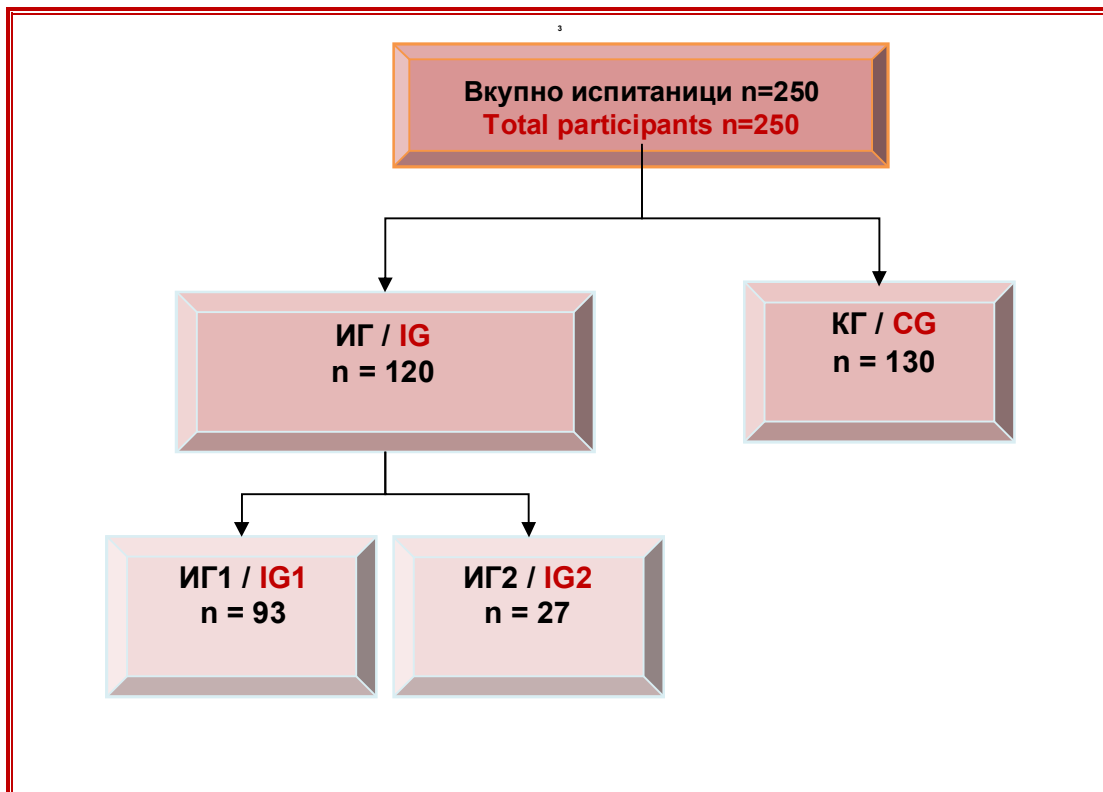
Слика 49. Spearman rank корелацијата помеѓу нарушување на расположението и квалитетот на живот по 6 месеци и во ИГ (а) и по 12 месеци (б)

Figure 49. Spearman rank correlation between mood disturbances and quality of life after 6 (a) and after 12 months in IG (b)

#### 4. Компаративна анализа помеѓу контролната група и подгрупите од испитуваната група и помеѓу подгрупите од испитуваната група еден наспроти испитуваната група два во двете контролни точки

По воведувањето на терапијата кај двете групи пациенти со БПХ, по 6 месеци во испитуваната група се издвоија 27 пациенти кај кои се појавија несакани дејства на терапијата односно еректилна дисфункција (ИГ2).

Со цел да се издиференцираат причините за појава на несаканите ефекти кај овие 27 пациенти, се изнуди потреба тие да бидат споредени и анализирани во однос на пациентите од контролната група КГ кои беа третирани само со  $\alpha$ 1-блокатор и останатите 93 пациенти од испитуваната група ИГ1, третирани со комбинирана терапија, но без знаци за појава на несакани ефекти (слика 50).



Слика 50. Поделба на пациентите во однос на терапијата и појава на несакани дејства во испитуваната група

Figure 50. Grouping of patients in terms of therapy and occurrence of side effects in investigated group

#### 4.1. Компаративна анализа на тежината на симптомите на долен уринарен тракт помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи

Во првата контролна точка по 6 месеци од ординирање на терапија, пациентите на двојна терапија со и без несакани ефекти имаа сличен IPSS збир (mean  $11.35 \pm 1.3$  и  $11.29 \pm 1.4$ ; median 11), додека во групата пациенти на моно терапија просечниот збир на IPSS прашалникот беше  $10.29 \pm 1.7$ , медијалниот 10. За  $p < 0.001$  се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика, која се должеше на значајно повисок IPSS збир меѓу ИГ1 и КГ ( $p = 0.00001$ ), и меѓу ИГ2 и КГ ( $p = 0.015$ ).

По 12 месеци терапија, односно на крајот од следењето, резултатот од IPSS прашалникот не се разликуваше сигнификантно меѓу трите групи ( $p = 0.57$ ) (табела 34).

Табела 34. Компаративна анализа на вредностите на IPSS во трите подгрупи во контролните временски точки **H** - (Kruskal-Wallis)  
Table 34. Comparative analysis of IPSS values in the three subgroups at the control time points **H** - (Kruskal-Wallis)

Група / Group	IPSS		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	11.35 ± 1.3	11 (10 – 12)	H = 25.1 p=0.0000 sig
ИГ2 / IG2	11.29 ± 1.4	11 (10 – 12)	<sup>a</sup> p = 0.00001 sig
КГ / CG	10.29 ± 1.7	10 (9 – 11)	<sup>b</sup> p = 0.015 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	9.05 ± 1.6	9 (8 – 10)	H = 1.1 p = 0.57 ns
ИГ2 / IG2	9.33 ± 1.04	9 (9 – 10)	
КГ / CG	9.32± 1.6	9 (8 – 10)	
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

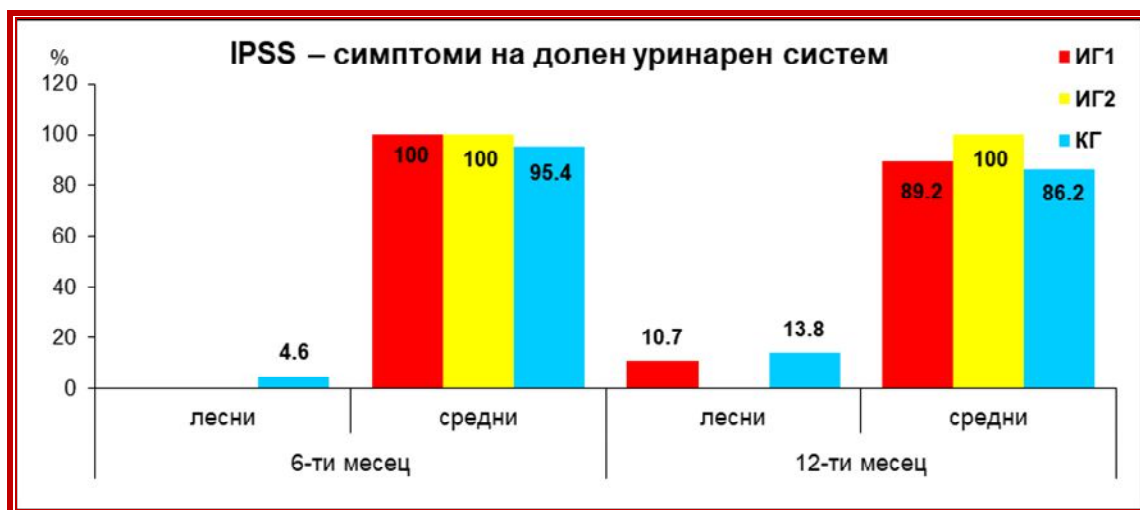
Според резултатот од IPSS прашалникот, по 6 месеци терапија сите пациенти на двојна терапија имаа средно тешки симптоми на долен уринарен систем, додека во КГ со ваква симптоматологија беа 124 (95.4%) пациенти.

По 12 месеци терапија, 83 (89.25%) пациенти на двојна терапија без несакани ефекти, сите пациенти на двојна терапија со несакани ефекти и 112 (86.15%) пациенти на моно терапија имаа средно тешки симптоми на долен уринарен тракт, но без статистичка сигнификантност ( $p=0.11$ ) (таб.35, сл.51).

Табела 35. Компаративна анализа на тежината на СДУТ во трите подгрупи во двете контролни временски точки  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Table 35. Comparative analysis of the severity of LUTS in the three subgroups in the two control time points  $\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Тежина на СДУТ / Severity of LUTS	Група / Group			p value
	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
лесни / mild	0	0	6 (4.62)	Yates
средни / moderate	93 (100)	27 (100)	124 (95.38)	p=0.56 ns
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
лесни / mild	10 (10.75)	0	18 (13.85)	X <sup>2</sup> =4.3
средни / moderate	83 (89.25)	27 (100)	112 (86.15)	p=0.11 ns



Слика 51. Графички приказ на процентуалната застапеност на пациентите според СДУТ во двете контролни временски точки

Figure 51. Graphic presentation of the percentage representation of patients according to LUTS in both control time points

#### 4.2. Компаративна анализа на еректилната функција помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи

Збирот на IIEF-5 прашалникот за степенот на еректилна дисфункција беше сигнификантно различен кај пациентите од ИГ1, ИГ2 и КГ по 6 и по 12 месеци терапија ( $p < 0.0001$ ).

Пациентите од ИГ2 имаа сигнификантно понизок IIEF-5 збир од пациентите од КГ и пациентите од ИГ1 по 6 и по 12 месеци од почетокот на терапијата ( $p < 0.0001$ ).

Пациентите од ИГ1 и КГ имаа сличен резултат од прашалникот во текот на лекувањето и на крајот на лекувањето.

По 6 месеци терапија, просечниот IIEF-5 збир беше  $23.35 \pm 1.1$ ,  $9.07 \pm 2.3$ , и  $23.65 \pm 0.99$ , а средниот збир беше 23, 9 и 24, консеквентно во ИГ1, ИГ2 и КГ.

По 12 месеци терапија, просечниот IIEF-5 збир беше  $23.53 \pm 1.3$ ,  $9.11 \pm 2.4$ , и  $23.67 \pm 1.1$ , а медијалниот збир беше 23, 9 и 24, консеквентно во ИГ1, ИГ2 и КГ (табела 36).

Табела 36. Компаративна анализа на вредностите на IIEF-5 во трите подгрупи во контролните временски точки H - (Kruskal-Wallis)

Table 36. Comparative analysis of IIEF-5 values in the three subgroups at the control time points H - (Kruskal-Wallis)

Група / Group	IIEF-5		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	23.35 ± 1.1	23 (23 – 24)	H = 80.4 <sup>a</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	9.07 ± 2.3	9 (7 – 11)	<sup>b</sup> p = 0.0000 sig
КГ / CG	23.65 ± 0.99	24 (23 – 24)	<sup>c</sup> p = 0.0000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	23.53 ± 1.3	23 (23 – 25)	H = 77.9 <sup>a</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	9.11 ± 2.4	9 (7 – 11)	<sup>b</sup> p = 0.0000 sig
КГ / CG	23.67 ± 1.1	24 (23 – 25)	<sup>c</sup> p = 0.0000 sig
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

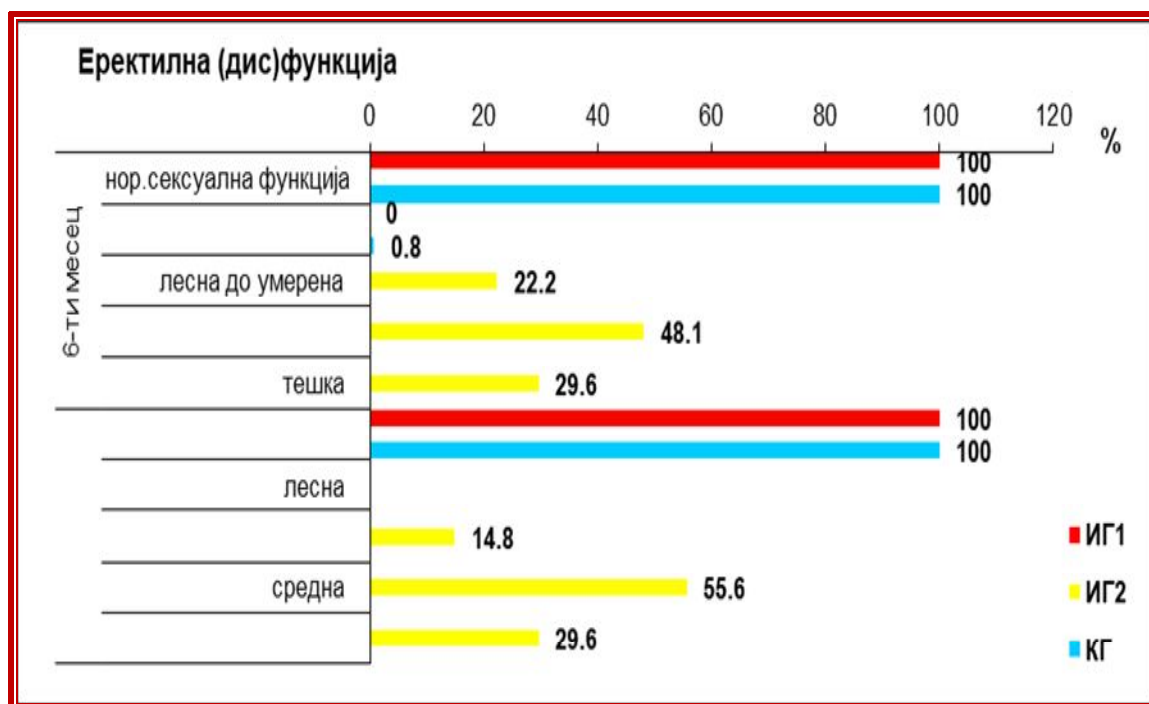
Согласно резултатите, нормална сексуална функција имаа сите пациенти од ИГ1 и сите пациенти од КГ по 6 месеци и по 12 месеци терапија.

Сите пациенти од ИГ2, односно од групата со појава на несакани ефекти имаа еректилна дисфункција, најчесто од среден степен 13 (48.15%) на контролниот преглед по 6 месеци, 15 (55.6%) и на контролниот преглед по 12 месеци (табела 37, слика 52).

Табела 37. Компаративна анализа на тежината на еректилната дисфункција во трите подгрупи во двете контролни временски точки

Table 37. Comparative analysis of the ED in the three subgroups in the two control time points

Еректилна дисфункција / Erectile dysfunction	Група / Group		
	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
нормална / normal	93 (100)	0	130 (100)
лесна / mild	0	6 (22.22)	0
средна / moderate	0	13 (48.15)	0
тешка / severe	0	8 (29.63)	0
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
нормална / normal	93 (100)	0	130 (100)
лесна / mild	0	4 (14.81)	0
средна / moderate	0	15 (55.56)	0
тешка / severe	0	8 (29.63)	0



Слика 52. Графички приказ на процентуалната застапеност на пациентите според ЕД во двете контролни временски точки

Figure 52. Graphic presentation of the percentage of patients representation according to ED in two control time points

#### 4.3. Компаративна анализа на нарушувањето на расположението помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи

Прашалникот за самоевалуација на нарушување на расположение, PhQ-9, имаше просечен збир од  $0.28 \pm 0.5$  во интервентната група без несакани ефекти,  $8.55 \pm 2.1$  во интервентната група со несакани ефекти,  $0.38 \pm 0.7$  во КГ, и медијален збир од 0, 9 и 0 консеквентно во трите групи, евидентирано по 6 месеци терапија.

По 12 месеци, просечниот и медијален PhQ-9 збир беше  $0.07 \pm 0.3$  и 0 во интервентната група без несакани дејства,  $8.59 \pm 2.1$  и 9 во интервентната група со несакани дејства,  $0.23 \pm 0.5$  и 0 во КГ.

За ( $p < 0.0001$ ) се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи во однос на резултатот од PhQ-9 прашалникот во периодот по 6 и по 12 месеци од почетокот на терапијата. Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби потврди сигнификантна разлика меѓу ИГ2 и КГ, и меѓу двете испитувани групи (табела 38).

Табела 38. Компаративна анализа на збирот на PHQ-9 во трите подгрупи во контролните временски точки H - (Kruskal-Wallis)

Table 38. Comparative analysis of PhQ-9 score in the three subgroups at the control time points H - (Kruskal-Wallis)

Група / Group	PhQ-9		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	0.28 ± 0.5	0 (0 – 1)	H = 92.1    p = 0.0000 sig <sup>b</sup> p = 0.0000 sig <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	8.55 ± 2.1	9 (8 – 9)	
КГ / CG	0.38 ± 0.7	0 (0 – 1)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	0.07 ± 0.3	0 (0 – 1)	H = 126.9    p = 0.0000 sig <sup>b</sup> p = 0.0000 sig <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	8.59 ± 2.1	9 (8 – 9)	
КГ / CG	0.23 ± 0.5	0 (0 – 1)	
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

Врз основа на резултатите од PhQ-9 прашалникот, сите пациенти од групата без несакани ефекти и од контролната група имаа збир понизок од 4, односно немаа симптоми на депресија во целиот период на следење по почетокот на терапијата.

Во контролната група сите 130 пациенти не покажаа знаци за нарушување на расположението. Исто така во испитуваната група без несакани дејства на терапијата сите 93 пациенти имаа нормално расположение, без знаци за депресија и нарушување.

Во испитуваната група пациенти со несакани дејства без знаци за депресија односно нарушени расположение беше регистриран само еден пациент, додека 21 (77.8%) пациенти од оваа група имаа слабо отстапување на расположението, а 5 (18.5%) имаа блага депресија (табела 39, слика 53).

Истата состојба во однос на нарушувањето на расположението која се појави по 6 месечната медикаментозна терапија, перзистираше и по 12 месеци од третманот на пациентите со БПХ вклучени во истражувањето.



Табела 39. Компаративна анализа на нарушување на расположението во трите подгрупи во двете контролни временски точки  
Table 39. Comparative analysis of the mood disturbances in the three subgroups in the two control time points

Нарушување на расположението / <b>Mood disturbances</b>	Група / <b>Group</b>		
	ИГ1 / <b>IG1</b> n (%)	ИГ2 / <b>IG2</b> n (%)	КГ / <b>CG</b> n (%)
<b>6 - ти месец / 6<sup>th</sup> month</b>			
нема знаци за депресија / <b>no signs of depression</b>	93 (100)	1 (3.7)	130 (100)
слаби отстапувања на расположението / <b>mild mood disturbances</b>	0	21 (77.78)	0
блага депресија / <b>mild depression</b>	0	5 (18.52)	0
<b>12 - ти месец / 12<sup>th</sup> month</b>			
нема знаци за депресија / <b>no signs of depression</b>	93 (100)	1 (3.7)	130 (100)
слаби отстапувања на расположението / <b>mild mood disturbances</b>	0	21 (77.78)	0
блага депресија / <b>mild depression</b>	0	5 (18.52)	0



Слика 53. Графички приказ на процентуалната застапеност на пациентите според нарушувања на расположението во двете контролни временски точки

Figure 53. Graphic presentation of the percentage of patients representation according to mood disturbances in two control time points

#### **4.4. Компаративна анализа на квалитетот на живот помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи**

Шестиот месец од почетокот на терапијата беше регистрирана вкупна статистичка разлика меѓу трите групи во однос на збирот од QoL прашалникот ( $p < 0.0001$ ). Posthoc анализата за меѓугрупните компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисок QoL збир во групата со несакани дејства во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ) и во однос на интервентната група без несакани ефекти ( $p = 0.000012$ ), како и на значајно повисок збир во групата без несакани дејства во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ).

За ( $p < 0.0001$ ) се потврди статистичка сигнификантна разлика во QoL меѓу трите групи и по една година од почетокот на терапијата. Оваа вкупна сигнификантност се должеше на значајно повисок QoL збир во групата со несакани дејства во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ) и во однос на интервентната група без несакани ефекти ( $p < 0.0001$ ).

Просечните и медијални QoL зборови по 6 месеци изнесуваа  $2.34 \pm 0.6$ ; 2,  $4.22 \pm 1.0$ ; 5, и  $1.61 \pm 0.5$ ; 2, консеквентно во ИГ1, ИГ2 и КГ.

По 12 месеци беа регистрирани просечни и медијални зборови од  $1.31 \pm 0.5$  и 1 во ИГ1, од  $4.85 \pm 0.4$  и 5 во ИГ2, и од  $1.12 \pm 0.3$  и 1 во КГ.

Задоволство од квалитетот на живот по 6 месеци од спроведената терапија демонстрираа 5 (5.4%) пациенти од ИГ1 и 53 (40.8%) од КГ, а ниту еден од ИГ2.

Во контролната група и во испитуваната група без појава на несакани дејства од медикаментозната терапија немаше пациенти „воглавно незадоволни“ и „несреќни“ од квалитетот на живот.

Наспроти тоа во испитуваната група пациенти кај кои се појавија несакани дејства на терапијата 8 (29.6%) беа „воглавно незадоволни“ и 14 (51.85%) се искажаа како „несреќни“ пациенти.

Како што може да се утврди од компаративната меѓугрупна анализа, испитуваната група со појава на несакани дејства на терапијата имаше сигнификантно повисок индекс на квалитет на живот во однос на контролната група и испитуваната група пациенти без појава на несакани дејства на терапијата за БПХ ( $p < 0.001$ ) (табела 40).

Табела 40. Компаративна анализа на вредностите на QoL во трите подгрупи во контролните временски точки **H** - (Kruskal-Wallis)

Table 40. Comparative analysis of QoL values in the three subgroups at the control time points **H** - (Kruskal-Wallis)

Група / Group	QoL		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	2.34 ± 0.6	2 (2 – 3)	H = 117.6 <b>p &lt; 0.0001 sig</b> <b><sup>a</sup>p &lt; 0.0001 sig</b> <b><sup>b</sup>p &lt; 0.0001 sig</b> <b><sup>c</sup>p = 0.000012 sig</b>
ИГ2 / IG2	4.22 ± 1.0	5 (4 – 5)	
КГ / CG	1.61 ± 0.5	2 (1 – 2)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	1.31 ± 0.5	1 (1 – 2)	H = 120.3 <b>p &lt; 0.0001 sig</b> <b><sup>b</sup>p &lt; 0.0001 sig</b> <b><sup>c</sup>p &lt; 0.0001 sig</b>
ИГ2 / IG2	4.85 ± 0.4	5 (5 – 5)	
КГ / CG	1.12 ± 0.3	1 (1 – 1)	
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

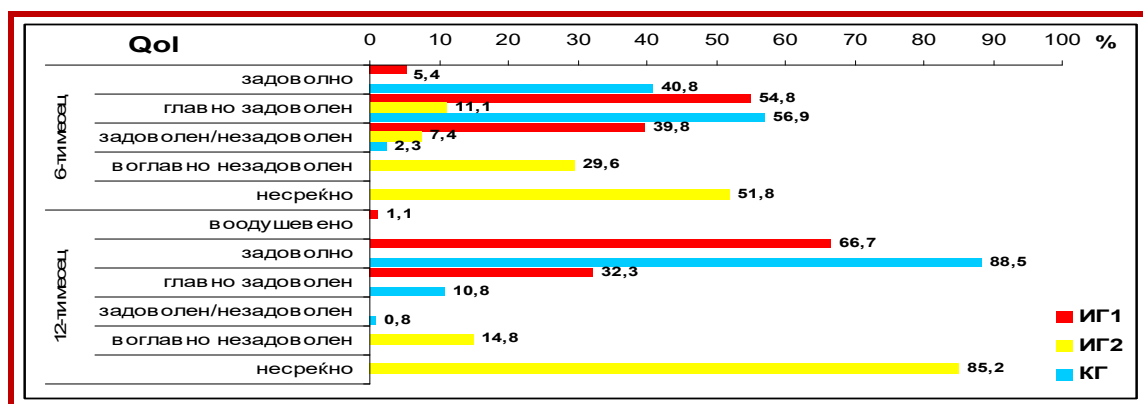
По 12 месеци терапија, во испитуваната група пациенти кај кои не се појавија несакани дејства на терапијата и во контролната група, мнозинството на пациенти изразија задоволство од квалитетот на живот, односно 62 (66.7%) и 115 (88.5%) пациенти, консеквентно. Во ИГ2 кај кои се појавија несакани дејства на медикаментозниот третман доминираа пациенти кои беа несреќни и имаа влошување на квалитетот на живот по спроведената терапија (n=23 85.2%) (табела 41, слика 54).

Табела 41. Компаративна анализа на квалитетот на живот во трите подгрупи во двете контролни временски точки **H** - (Kruskal-Wallis)

Table 41. Comparative analysis of the quality of life in the three subgroups in the two control time points **H** - (Kruskal-Wallis)

QoL	Група / Group		
	<b>ИГ1 / IG1</b> n (%)	<b>ИГ2 / IG2</b> n (%)	<b>КГ / CG</b> n (%)
<b>6 - ти месец / 6<sup>th</sup> month</b>			

QoL	Група / Group		
	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)
задовољно / <b>satisfied</b>	5 (5.38)	0	53 (40.77)
главно задовољен / <b>mostly satisfied</b>	51 (54.84)	3 (11.11)	74 (56.92)
задовољен-незадовољен / <b>satisfied-unsatisfied</b>	37 (39.78)	2 (7.41)	3 (2.31)
воглавно незадовољен / <b>mostly unsatisfied</b>	0	8 (29.63)	0
несреќно / <b>unhappy</b>	0	14 (51.85)	0
<b>12 - ти месец / 12<sup>th</sup> month</b>			
воодушевено / <b>delighted</b>	1 (1.08)	0	0
задовољно / <b>satisfied</b>	62 (66.67)	0	115 (88.46)
главно задовољен / <b>mostly satisfied</b>	30 (32.26)	0	14 (10.77)
задовољен/незадовољен / <b>satisfied/unsatisfied</b>	0	0	1 (0.77)
воглавно незадовољен / <b>mostly unsatisfied</b>	0	4 (14.81)	0
несреќно / <b>unhappy</b>	0	23 (85.19)	0
<b>Напомена / Remark</b>			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			



Слика 54. Графички приказ на процентуалната застапеност на пациентите според квалитетот на живот во двете контролни временски точки

Figure 54. Graphic presentation of the percentage of patients representation according to quality of life in two control time points

Со цел да се добие дијагноза за причините за полошиот квалитет на живот во ИГ2. Од пациентите во ИГ2 беше побарано да дадат попрецизно објаснување за лошите оценки на квалитетот на живот. Најголемиот дел од пациентите во двете временски точки како причина ја посочија ЕД (табела 42).

Табела 42. Причини за влошувањето на квалитет на живот во ИГ2 во двете контролни временски точки

Table 42. Reasons for deterioration of quality of life in IG2 at both control time points

QoL	Група / Group	Причина за влошување / Reason for deterioration		
	ИГ2 / IG2 n (%)	намалено либидо + ЕД / low libido +ED	ЕД / ED	нарушена ејакулација / disturbed ejacuation
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
задоволен / satisfied	0	0	0	0
главно задоволен / mostly satisfied	3 (11.11)	3	0	0
задоволен-незадоволен / satisfied-unsatisfied	2 (7.41)	2	0	0
воглавно незадоволен / mostly unsatisfied	8 (29.63)	2	6	0
несреќен / unhappy	14 (51.85)	5	8	1
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
воодушевено / delighted	0	0	0	0
задоволно / satisfied	0	0	0	0
главно задоволен / mostly satisfied	0	0	0	0
задоволен/незадоволен / satisfied/unsatisfied	0	0	0	0
воглавно незадоволен / mostly unsatisfied	4 (14.81)	0	4	0
несреќно / unhappy	23 (85.19)	8	15	0

#### **4.5. Компаративна анализа на серумските вредности на тестостерон помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи**

Серумскиот тотален тестостерон имаше сигнификантно различни вредности меѓу трите групи по 6 месеци ( $p < 0.0001$ ) и по 12 месеци од почетокот на медикаментозната терапија ( $p = 0.0001$ ).

Шестиот месец од почетокот на лекувањето, пациентите третирани со двојна терапија и со несакани дејства, имаа сигнификантно пониски вредности на вкупен тестостерон во серум споредено со пациентите третирани со моно терапија (mean  $278.63 \pm 86.4$  vs  $384.72 \pm 148.1$ ; median 250 vs 342,  $p = 0.001$ ), и сигнификантно пониски вредности споредено со пациентите третирани со двојна терапија без несакани ефекти (mean  $278.63 \pm 86.4$  vs  $414.76 \pm 132.3$ ; median 250 vs 420,  $p = 0.00001$ ).

Исто така по 12 месечно лекување беа добиени сигнификантни разлики во серумското ниво на тотален тестостерон меѓу пациентите третирани со двојна терапија кај кои се појавија несакани дејства, споредено со пациентите третирани со моно терапија, заради значајно пониски вредности на серумски тестостерон во ИГ2 ( $p = 0.0012$ ).

Сигнификантни разлики во однос на серумските вредности на тестостерон се појавија и меѓу пациентите третирани со двојна терапија со и без несакани дејства на терапијата ( $p = 0.00003$ ), повторно заради значајно пониски вредности во ИГ2.

По спроведеното лекување, просечните серумски концентрации на тотален тестостерон беа  $276.96 \pm 86.5$  во ИГ2,  $409.98 \pm 134.1$  во ИГ1 и  $383.93 \pm 148.9$  во КГ.

За нормални вредности на серумскиот тестостерон се сметаат вредностите поголеми од 270 ng/dL.

Средните вредности на тотален тестостерон во серум беа 245, 420 и 343.5, консеквентно во испитуваната група со појава на несакани дејства ИГ2, испитуваната група без несакани дејства на терапијата ИГ1 и контролната група на монотерапија со  $\alpha 1$ -блокатор (табела 43).

Табела 43. Компаративна анализа на серумското ниво на тестостерон во трите подгрупи во двете контролни временски точки **H** - (Kruskal-Wallis)

Table 43. Comparative analysis of the serum testosterone levels in the three subgroups in the two control time points **H** - (Kruskal-Wallis)

Група / Group	TST (ng/dL)		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	414.76 ± 132.3	420 (311 – 506)	H = 20.9 <b>p = 0.0000 sig</b>  <b><sup>b</sup>p = 0.001 sig</b>  <b><sup>c</sup>p = 0.00001 sig</b>
ИГ2 / IG2	278.63 ± 86.4	250 (220 – 320)	
КГ / CG	384.72 ± 148.1	342 (270 – 490)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	409.98 ± 134.1	420 (310 – 508)	H = 19.6 <b>p = 0.0001 sig</b>  <b><sup>b</sup>p = 0.0012 sig</b>  <b><sup>c</sup>p = 0.00003 sig</b>
ИГ2 / IG2	276.96 ± 86.5	245 (221 – 322)	
КГ / CG	383.93 ± 1489	343.5 (250 – 470)	
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

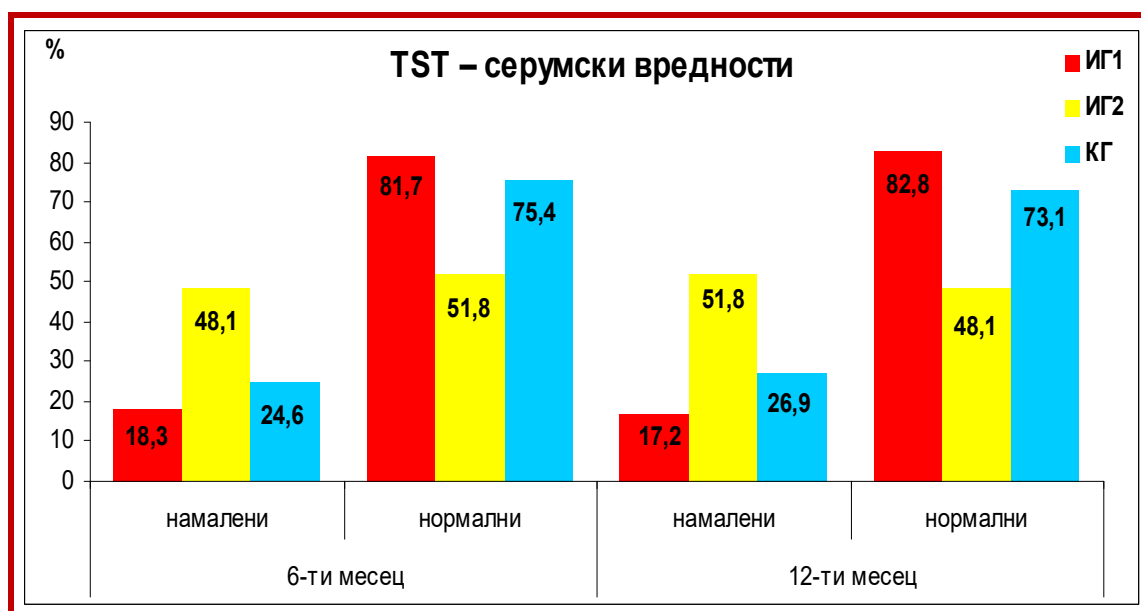
Пациентите третирани со двојна терапија и несакани ефекти, почесто од пациентите третирани со двојна терапија без несакани ефекти, и од пациентите на моно терапија, имаа намалени серумски вредности на тотален тестостерон, по 6 месеци ( $p=0.007$ ) и по 12 месеци терапија ( $p=0.0014$ ).

Ниско серумско ниво на тотален тестостерон беше регистрирано кај 13 (48.15%) пациенти со несакани ефекти, 32 (24.6%) пациенти без несакани ефекти, 17 (18.3%) пациенти на моно терапија, по 6 месеци, односно, кај 14 (51.85%) пациенти со несакани ефекти, 35 (26.9%) пациенти без несакани ефекти, 16 (17.2%) пациенти на моно терапија, по 12 месеци. (табела 44, слика 55).

Табела 44. Застапеноста на пациенти според серумските вредности на тестостерон по 6 и 12 месеци  $\chi^2$  (Pearson Chi- square)

Table 44. The patients' prevalence according testosterone levels of in all subgroups after 6 and 12 months  $\chi^2$  (Pearson Chi- square)

TST ng/dL	Група / Group			p value
	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
намалени / low	17 (18.28)	13 (48.15)	32 (24.62)	X <sup>2</sup> =10.1
нормални / normal	76 (81.72)	14 (51.85)	98 (75.38)	p=0.007sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
намалени / low	16 (17.20)	14 (51.85)	35 (26.92)	X <sup>2</sup> =13.2
нормални / normal	77 (82.8)	13 (48.15)	95 (73.08)	p=0.0014 sig



Слика 55. Графички приказ на застапеноста на пациенти според серумското ниво на тестостерон по 6 и 12 месеци

Figure 55. Grafic presentation of patients' representation regarding testosterone levels after 6 and 12 months



#### 4.6. Компаративна анализа на серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат помеѓу контролната група и двете испитувани подгрупи

Помеѓу трите анализирани групи во периодот на лекување на пациентите за ( $p < 0.0001$ ) се потврди статистичка сигнификантна разлика во серумското ниво на DHEAS.

Согласно резултатите, меѓугрупните компарации презентираа на 6 месеци сигнификантно пониски вредности на DHEAS во ИГ1 во однос на КГ ( $p = 0.011$ ), во ИГ2 во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ), и во ИГ2 во однос на ИГ1 ( $p < 0.0001$ ), а на 12 месеци значајно пониски вредности во ИГ2 во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ), и во ИГ2 во однос на ИГ1 ( $p < 0.0001$ ).

Табела 45. Застапеноста на пациенти според серумското ниво на дехидроепиандростерон сулфат по 6 и 12 месеци **H** - (Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney test)

Table 45. The patients' prevalence according to serum level of dehydroepiandrosterone sulfate after 6 and 12 months **H** - (Kruskal-Wallis), post-hoc Mann-Whitney test)

Група / Group	DHEAS (µg/dL)		p value
	(mean ± SD)	median (IQR)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	179.17 ± 50.3	180 (134 – 210)	H = 70.85    p = 0.0000 sig <sup>a</sup> p = 0.011 sig <sup>b</sup> p = 0.0000 sig <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	54.92 ± 17.8	60 (49 – 67)	
КГ / CG	151.24 ± 65.6	144.5 (90 – 211)	
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month			
ИГ1 / IG1	179.24 ± 50.3	180 (132 – 210)	H = 70.30    p = 0.0000 sig <sup>b</sup> p = 0.0000 sig <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
ИГ2 / IG2	54.48 ± 17.9	59 (44 – 67)	
КГ / CG	152.08 ± 65.9	149.5(93 – 211)	
Напомена / Remark			
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)			
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2 ) / (CG vs IG2)			
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)			

Просечните и средни вредности на серумскиот DHEAS во ИГ2 изнесуваа:

⇒  $54.92 \pm 17.8$  и 60 по 6 месеци;

⇒  $54.48 \pm 17.9$  и 59 по 12 месеци;

Просечните и средни вредности на серумскиот DHEAS во ИГ1 изнесуваа:

⇒  $179.17 \pm 50.3$  и 180 по 6 месеци;

⇒  $179.24 \pm 50.3$  и 180 по 12 месеци;

Просечните и средни вредности на серумскиот DHEAS во КГ изнесуваа:

⇒  $151.24 \pm 65.6$  и 144.5 по 6 месеци;

⇒  $152.08 \pm 65.9$  и 149.5 по 12 месеци

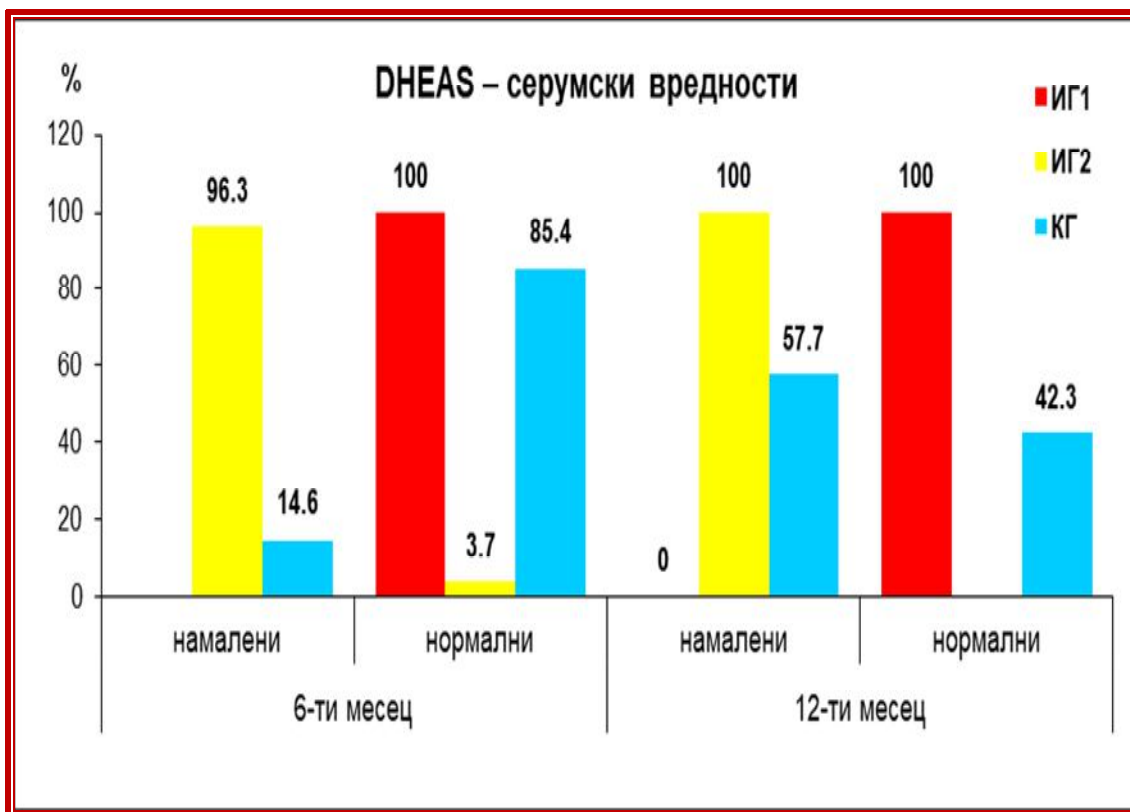
За нормални вредности на DHEAS во серумот се сметаат вредности поголеми од 80  $\mu\text{g/dL}$  (табела 45).

Статистичка сигнификантна разлика беше најдена во дистрибуцијата на пациенти со намалени и нормални серумски вредности на DHEAS во сите меѓугрупни споредби, по 6 месеци ( $p=0.00012$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ), и по 12 месеци терапија ( $p=0.005$ ,  $p=0.00003$ ,  $p<0.0001$ ) (табела 46).

Табела 46. Застапеноста на пациенти според квалитативни вредности на DHEAS по 6 и по 12 месеци ( $X^2$  - Pearson Chi-square)

Table 46. The patients' representation according to qualitative DHEAS values after 6 and 12 months ( $X^2$  - Pearson Chi-square)

DHEAS μg/dL	Група / Group			p value
	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)	
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month				
намалени low	0	26 (96.30)	19 (14.62)	X <sup>2</sup> = 14.9 <sup>a</sup> p = 0.00012 sig
нормални normal	93 (100)	1 (3.70)	111 (85.38)	X <sup>2</sup> = 72.9 <sup>b</sup> p = 0.0000 sig
				X <sup>2</sup> = 114.3 <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month				
намалени low	0	27 (100)	75 (57.69)	X <sup>2</sup> = 7.8 <sup>a</sup> p = 0.005 sig
нормални normal	93 (100)	0	55 (42.31)	X <sup>2</sup> = 17.6 <sup>b</sup> p = 0.0003 sig
				X <sup>2</sup> = 40.4 <sup>c</sup> p = 0.0000 sig
Напомена / Remark				
<sup>a</sup> p - (КГ vs ИГ1) / (CG vs IG1)				
<sup>b</sup> p - (КГ vs ИГ2) / (CG vs IG2)				
<sup>c</sup> p - (ИГ1 vs ИГ2) / (IG1 vs IG2)				



Слика 56. Графички приказ на застапеноста на пациенти според серумското ниво на DHEAS по 6 и по 12 месеци

Figure 56. Grafic presentation of patients' representation regarding DHEAS levels after 6 and 12 months

Намалени серумски вредности на DHEAS беа регистрирани кај 26 (96.3%) пациенти кои беа третирани со комбинирана терапија и појавија несакани дејства на истата во контролната точка по 6 месеци, а кај 27 пациенти од истата група по 12 месеци (слика 56).

Исто така намалени вредности на DHEAS пониски од 80  $\mu\text{g}/\text{dL}$  имаа 19 (14.6%) пациенти од контролната група третирани со моно терапија шестиот месец од почетокот на терапија.

Во испитуваната група без појава на несакани ефекти сите 93 (100%) пациенти имаа нормални вредности на DHEAS, повисоки од 80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ .

По 12 месеци следење ниски вредности на DHEAS беа забележани кај сите пациенти од ИГ2 и кај 75 (57.7%) пациенти во контролната група. Кај пациентите во ИГ1 вредностите на DHEAS беа во нормална граница.

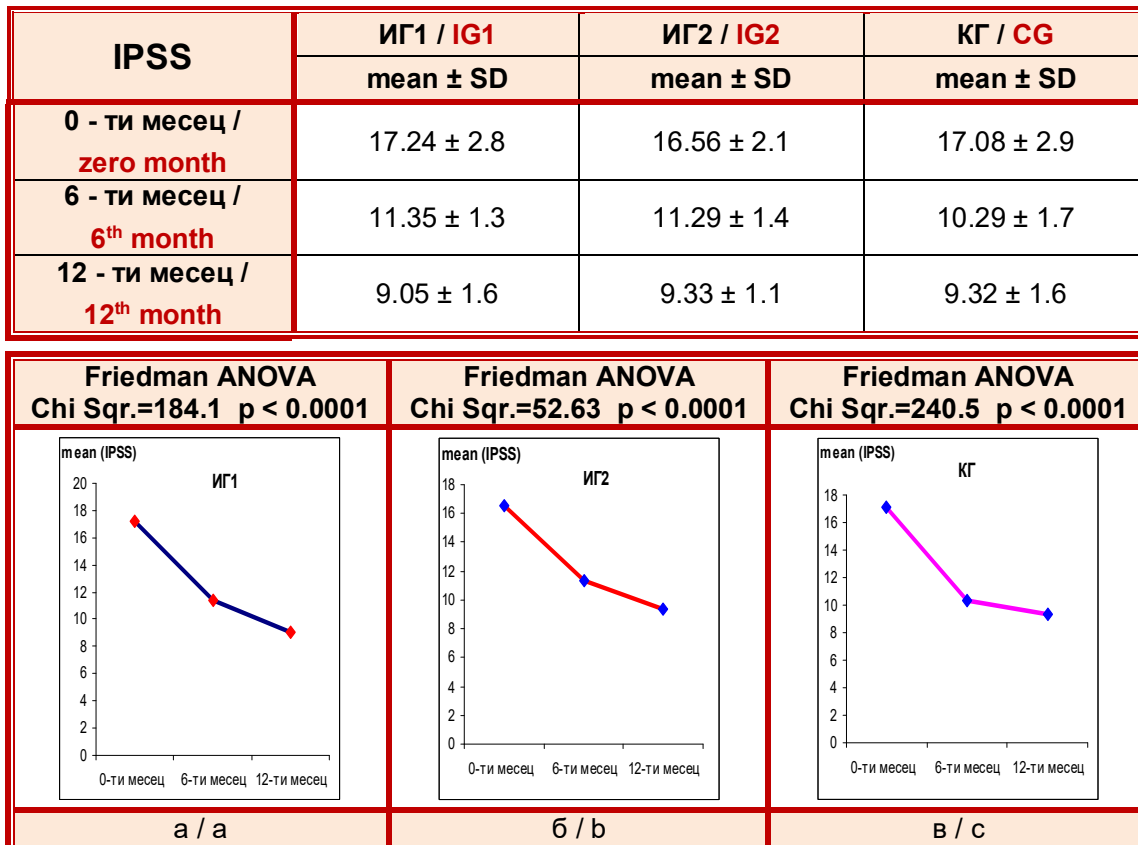
## 5. Анализа на варијабли по групи во трите времиња

Со цел да се добие дијагноза за промените на индексните единици на испитуваните варијабли во испитуваните временски точки и да добиеме претстава за трендот на движење на нивните вредности, направена е анализа на варијаблите во сите испитувани групи во трите временски точки од истражувањето.

### 5.1. Анализа на тежината на симптоми на долен уринарен тракт

Сигнификантно намалување на IPSS збирот, односно значајно подобрување на симптомите на долен уринарен тракт беше детектирано во трите анализирани групи, по 6 и по 12 месеци по почеток на медикаментозна терапија ( $p < 0.0001$ ) (табела 47, слика 57).

Табела 47. IPSS анализа во трите подгрупи во сите три временски точки  
Table 47. IPSS analysis in the three subgroups at all three time points



Слика 57. Friedman ANOVA графички приказ на IPSS во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 57. Friedman ANOVA IPSS graphic presentation in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (c) at all three time points

Од направената анализа може да се заклучи дека збирот на прашалникот за тежина на симптоми на долниот уринарен тракт во двете контролни точки, по 6 и по 12 месеци, покажа тренд на намалување. Ова укажува на подобрување на симптомите на долен уринарен тракт кај пациентите во сите групи и подгрупи.

Од погоре изнесеното евидентно е дека медикаментозната терапија кај сите пациенти независно од видот на терапијата доведе до намалување на IPSS збирот и подобрување на симптомите на долен уринарен тракт.

## 5.2. Анализа на еректилна функција

Еректилната функција квантификувана преку IIEF-5 збирот презентираше несигнификантно различни вредности во анализираниот период пред терапија, 6 и 12 месеци по терапија, во ИГ1 ( $p=0.09$ ) и во КГ ( $p=0.08$ ).

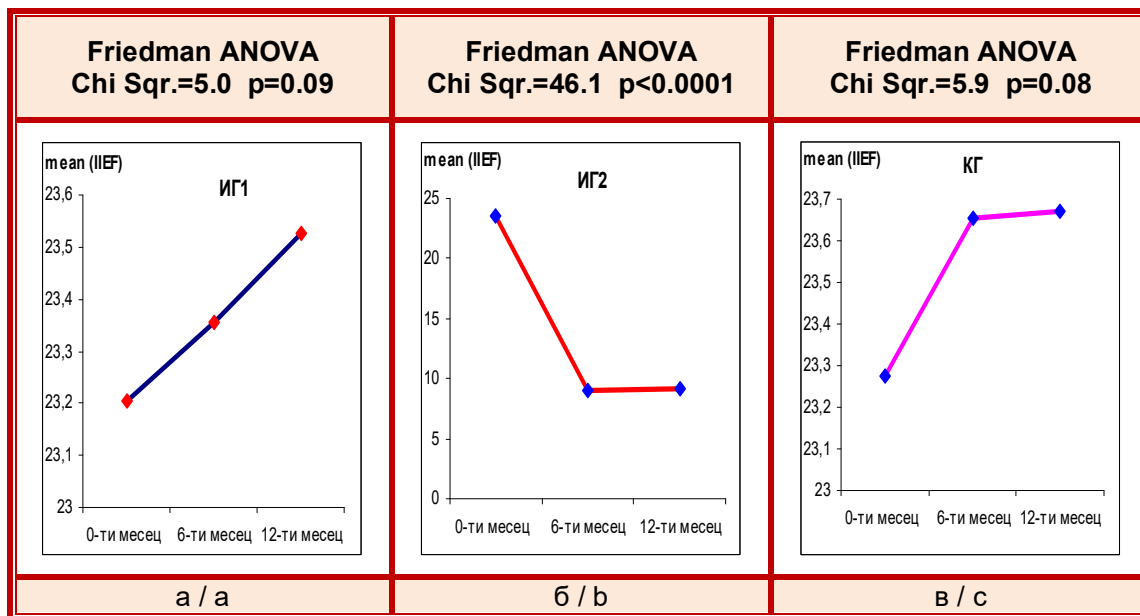
Во испитуваната група пациенти кај кои еректилната дисфункција се појави како несакано дејство на терапијата беше регистрирано сигнификантно намалување на вредноста на IIEF-5 во двете контролни временски точки по 6 и по 12 месеци терапија ( $p<0.0001$ ) (табела 45).

Табела 48: Анализа на IIEF-5 во трите подгрупи во сите три временски точки

Table 48: IIEF-5 analysis in the three subgroups at all three time points

IIEF-5	ИГ1 / IG1	ИГ2 / IG2	КГ / CG
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
0 - ти месец / zero month	23.21 $\pm$ 1.1	23.56 $\pm$ 0.7	23.28 $\pm$ 1.1
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	23.35 $\pm$ 1.1	9.07 $\pm$ 2.3	23.65 $\pm$ 0.99
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	23.53 $\pm$ 1.3	9.11 $\pm$ 2.4	23.67 $\pm$ 1.1

Пациентите во ИГ2 имаа сигнификантно намалување на вредности на IIEF-5 збирот во текот на следењето во контролните точки по 6 и по 12 месеци. Тука мора да се истакне дека иако имаа нормална еректилна функција на почетокот од истражувањето, сепак IIEF-5 збирот беше понизок кај оваа група во однос на останатите (слика 58).



Слика 58. Friedman ANOVA графички приказ на IIEF-5 во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 58. Friedman ANOVA IIEF-5 graphic presentation in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (c) at all three time points

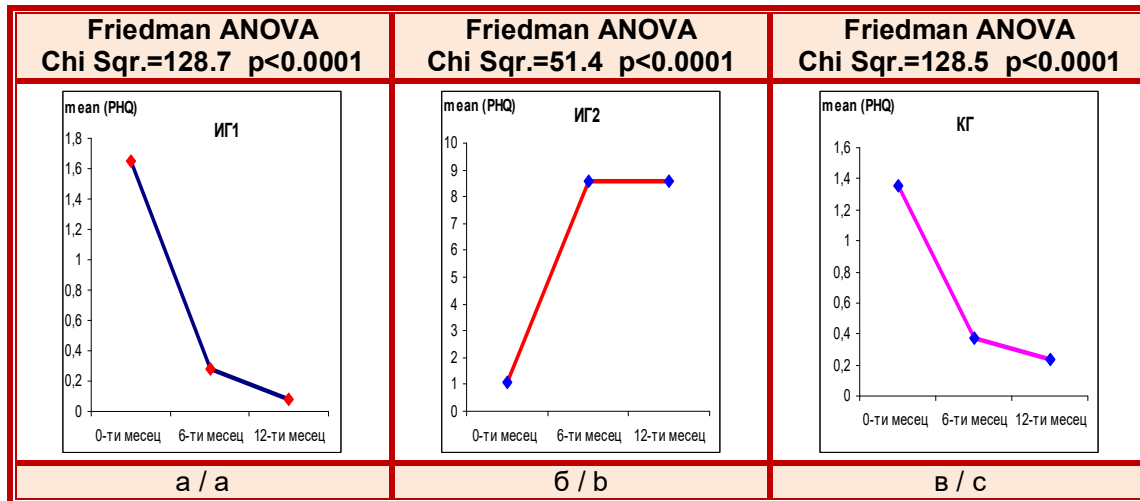
### 5.3. Анализа на нарушување на расположението

Пред почетокот на терапија, како и по 6 и по 12 месеци од започнувањето на терапијата за БПХ, за  $p < 0.0001$  се потврди низок PhQ-9 збир во ИГ1 и КГ, а сигнификантно зголемување се забележа во ИГ2 по 6-тиот и по 12-тиот месец (табела 49, слика 59) .

Табела 49: Анализа на PhQ-9 во трите подгрупи во сите три временски точки

Table 49. PhQ-9 analysis in the three subgroups at all three time points

PhQ-9	ИГ1 / IG1	ИГ2 / IG2	КГ / CG
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
0 - ти месец / zero month	1.64 $\pm$ 1.4	1.07 $\pm$ 0.9	1.35 $\pm$ 1.4
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0.28 $\pm$ 0.5	8.56 $\pm$ 2.1	0.38 $\pm$ 0.7
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0.07 $\pm$ 0.3	8.59 $\pm$ 2.1	0.23 $\pm$ 0.5



Слика 59. Friedman ANOVA графички приказ на PhQ-9 во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 59. Friedman ANOVA PhQ-9 graphic presentation in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (c) at all three time points

Од погоре изнесеното, пациентите во ИГ2 имаа сигнификантно зголемување на вредностите на PhQ-9 збирот, односно покажаа различни степени на нарушено расположение во двете контролни точки по 6 и по 12 месеци во однос на почетната.

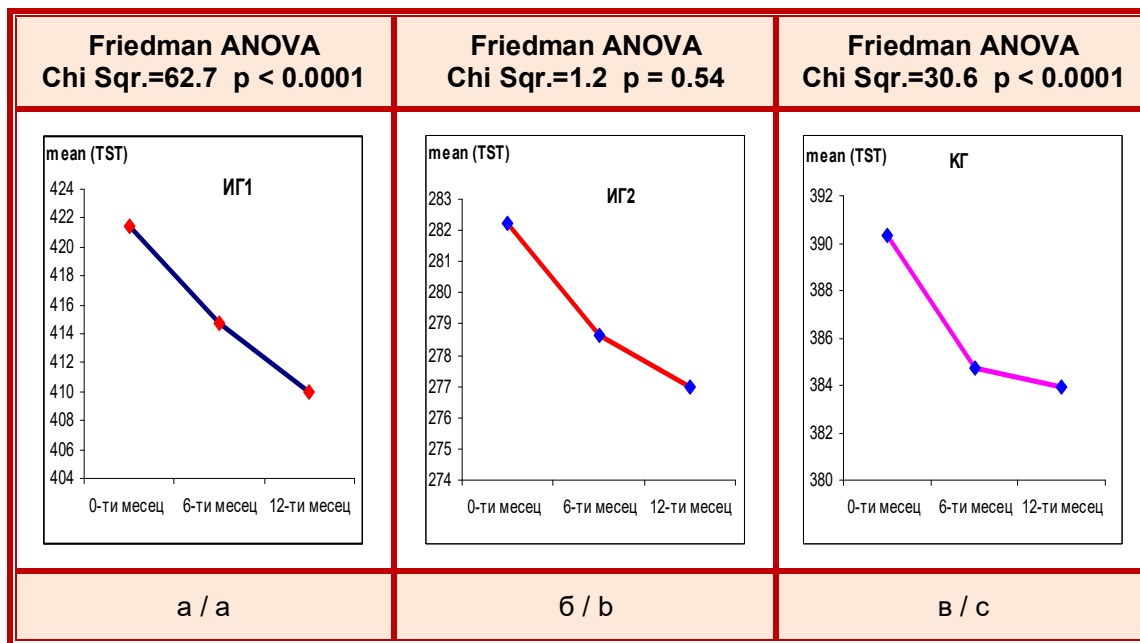
#### 5.4. Анализа на вредности на серумски тестостерон

Во анализираниот временски период беше регистрирано намалено серумско ниво на тотален тестостерон (под 270 ng/ml) во ИГ1, ИГ2 и КГ, но како статистички сигнификантно се потврди во групите ИГ1 ( $p<0.0001$ ) и КГ ( $p<0.0001$ ), а несигнификантно во ИГ2 ( $p=0.54$ ) (табела 50, слика 60).

Табела 50. Анализа на серумски вредности на тестостерон во трите подгрупи во сите три временски точки

Table 50. Testosterone serum values analysis in the three subgroups at all three time points

TST	ИГ1 / IG1	ИГ2 / IG2	КГ / CG
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
0 - ти месец / zero month	421.39 $\pm$ 131.7	282.22 $\pm$ 84.1	390.29 $\pm$ 149.4
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	414.76 $\pm$ 132.3	278.63 $\pm$ 86.4	384.72 $\pm$ 148.1
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	409.99 $\pm$ 134.1	276.96 $\pm$ 86.5	383.93 $\pm$ 148.9



Слика 60. Friedman ANOVA графички приказ на серумските вредности на тестостерон во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 60. Friedman ANOVA graphic presentation of testosterone serum values in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (c) at all three time points

Пациентите кај кои се појавија несакани ефекти од терапијата во ИГ2 немаа сигнификантно намалени вредности на серумски тестостерон (таб. 51).

Табела 51. Процентуалната застапеност на пациенти од трите групи со намалено серумско ниво на тотален тестостерон во трите анализирани временски точки

Table 51. The percentage representation of patients from the three groups with reduced serum levels of total testosterone in the three analyzed time points

TST (ng/dL) (под 270)	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)
0 - ти месец / zero month	17 (18.28)	14 (51.85)	34 (26.15)
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	17 (18.28)	13 (48.15)	32 (24.61)
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	16 (17.2)	14 (51.85)	35 (26.92)



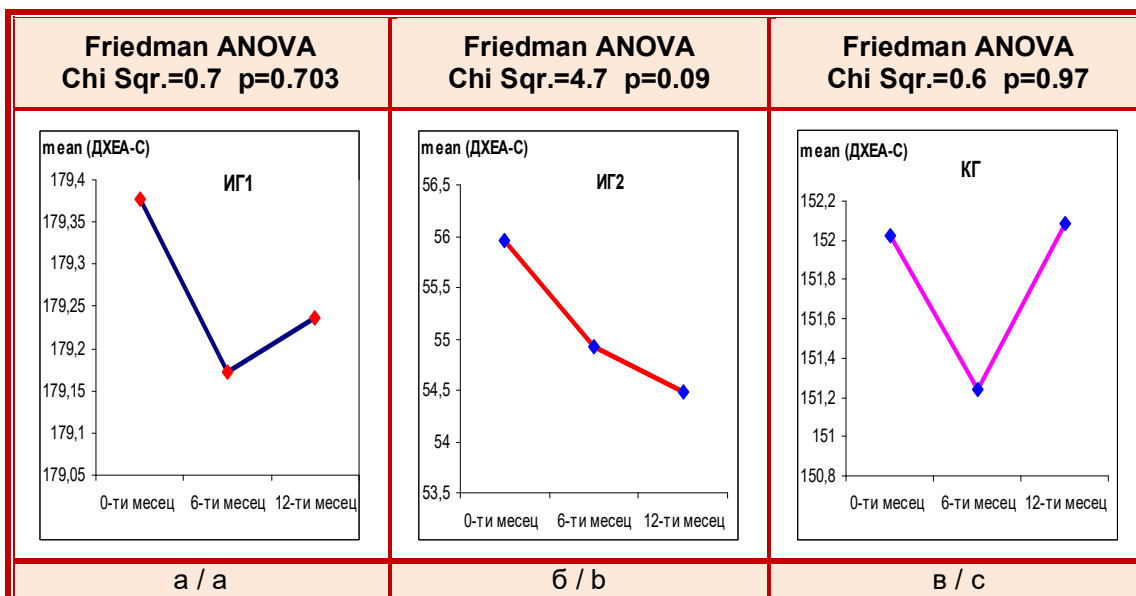
## 5.5. Анализа на вредностите на серумски дехидроепиандростерон сулфат

Разликите во серумските вредности на DHEAS, регистрирани пред почеток на терапија, 6 и 12 месеци по терапија, не се потврдија статистички како сигнификантни во трите анализирани групи ( $p=0.703$ ,  $p=0.09$  и  $p=0.97$ ), консеквентно во ИГ1, ИГ2 и КГ (табела 52, слика 61).

Табела 52. Анализа на серумски вредности на DHEAS во трите подгрупи во сите три временски точки

Table 52. DHEAS serum values analysis in the three subgroups at all three time points

DHEAS	ИГ1 / IG1	ИГ2 / IG2	КГ / CG
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
0 - ти месец / zero month	179.38 $\pm$ 50.4	55.96 $\pm$ 17.5	152.02 $\pm$ 66.2
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	179.17 $\pm$ 50.3	54.93 $\pm$ 17.8	151.24 $\pm$ 65.6
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	179.24 $\pm$ 50.3	54.48 $\pm$ 17.9	152.08 $\pm$ 65.9



Слика 61: Friedman ANOVA графички приказ на серумските вредности на DHEAS во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 61. Friedman ANOVA DHEAS serum values graphic presentation in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (v) at all three time points

Пациентите кај кои се појавија несакани ефекти од терапијата во ИГ2 имаа сигнификантно намалени вредности на серумски дехидроепиандростерон (под 80 µg/dL) во трите анализирани временски точки (табела 53).

Табела 53. Процентуалната застапеност на пациенти од трите групи со намалено серумско ниво на DHEAS во трите анализирани временски точки

Table 53. The percentage representation of patients from the three groups with reduced serum levels of DHEAS in the three analyzed time points

DHEAS (µg/dL) (под 80)	ИГ1 / IG1 n (%)	ИГ2 / IG2 n (%)	КГ / CG n (%)
0 - ти месец / zero month	0	26 (96.3)	19 (14.62)
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	0	26 (96.3)	19 (14.62)
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	0	26 (96.3)	16 (12.31)

## 5.6. Анализа на квалитет на живот

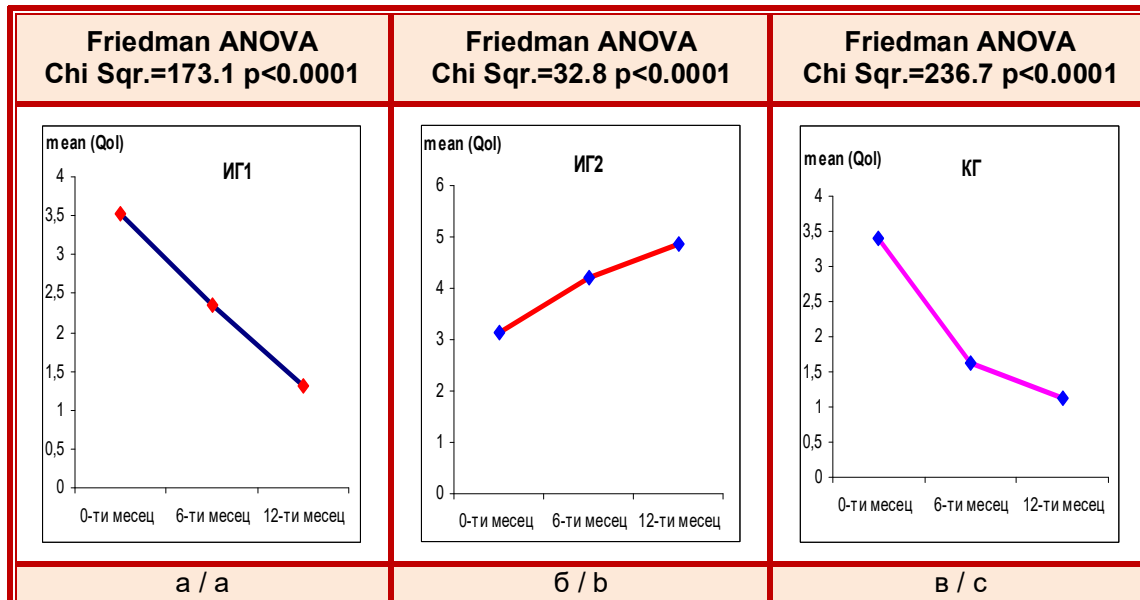
Согласно добиените резултати, оценката на квалитетот на живот сигнификантно се намалуваше во анализираниот период во испитуваната група пациенти кои немаа несакани дејства на терапијата и контролната група ( $p < 0.0001$ ). Пациентите од овие групи покажаа подобрување на квалитетот на живот во однос на времето пред почнување на терапијата во двете контролни точки по 6 и по 12 месеци медикаментозна терапија за БПХ.

Сигнификантно зголемување на оценката на квалитетот на живот, односно влошување на квалитетот на живот беше забележано кај пациентите кои презентираа несакани ефекти од терапијата, односно во ИГ2 ( $p < 0.0001$ ) (табела 54, слика 62).

Табела 54: Анализа на QoL во трите подгрупи во сите три временски точки

Table 54: QoL analysis in the three subgroups at all three time points

QoL	ИГ1 / IG1	ИГ2 / IG2	КГ / CG
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
0 - ти месец / zero month	3.53 $\pm$ 0.7	3.15 $\pm$ 0.7	3.40 $\pm$ 0.5
6 - ти месец / 6 <sup>th</sup> month	2.34 $\pm$ 0.6	4.22 $\pm$ 1.0	1.61 $\pm$ 0.5
12 - ти месец / 12 <sup>th</sup> month	1.31 $\pm$ 0.5	4.85 $\pm$ 0.4	1.12 $\pm$ 0.3



Слика 62. Friedman ANOVA графички приказ на QoL во ИГ1 (а), ИГ2 (б) и КГ (в) во сите три временски точки

Figure 62. Friedman ANOVA QoL graphic presentation in the IG1 (a), IG2 (b) and CG (c) at all three time points

Од погоре изнесеното евидентно е дека медикаментозната терапија кај сите пациенти во контролната и ИГ1 без несакани ефекти доведе до подобрување на квалитетот на живот.

Во групата на пациенти со појава на несакани ефекти евидентно е влошување на квалитетот на живот како резултат на појавата на самите несакани ефекти.

## V. ДИСКУСИЈА

Во ова истражување партиципираа 250 испитаници, пациенти со симптоми и знаци на бенигна простатична хиперплазија (БПХ), од кои 130 беа третирани со монотерапија односно со  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и припаѓаа на контролната група, а 120 беа третирани со двојна терапија односно комбинација од  $\alpha$ 1-блокатор (тамсулозин) и 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор (дутастерид) и беа во групата на испитувани пациенти.

Пациентите од контролната (КГ) и испитувана група (ИГ) на почетокот на истражувањето беа хомогени во однос на возраста, IPSS резултатот за тежината на симптомите на долен уринарен тракт, IIEF-5 резултатот за оцена на еректилната функција и PhQ-9 скалата за самоевалуација на квалитетот на здравјето.

Крајниот збир на меѓународниот простата симптом збир прашалник (IPSS) презентираше несигнификантно различни вредности во КГ и ИГ пред почетокот на медикаментозна терапија ( $p=0.81$ ), односно во двете групи доминираа пациенти со средни симптоми на долен уринарен тракт – 105 (80.8%) пациенти од КГ и 99 (82.5%) пациенти од ИГ. По 6 месечна медикаментозна терапија за БПХ дојде до намалување на IPSS збирот во двете групи и се зголеми бројот на пациенти со лесни и средни симптоми за сметка на пациентите со тешки СДУТ. Ова намалување на IPSS збирот ја потврдува ефикасноста на медикаментозната терапија во подобрување на СДУТ.

Статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со лесни, средни и тешки симптоми од долен уринарен тракт меѓу пациентите од контролната и испитуваната група пред почеток на терапија ( $p=0.72$ ) и по 12 месеци терапија ( $p=0.17$ ).

По 6 месеци значително се намали IPSS збирот, односно кај повеќето пациенти дојде до намалување на тежината на СДУТ ( $p=0.03$ ). Ова се должи на брзиот ефект кој тамсулозинот го постигна во првите 6 месеци од започнувањето на терапијата и овозможи иницијално подобрување на СДУТ.

Двете големи студии кои се однесуваат на супериорноста на комбинираната терапија за третман на БПХ, MTOPS (McConnell et al. 2003) и CombAT (Roehborn et al., 2010) се подолготрајни студии во однос на тековното

истражување, заради што не може да се направи споредба во однос на подолгорочната ефикасност на медикаментозната терапија за БПХ.

Пациентите од ИГ презентираа положош квалитет на живот од пациентите од КГ на почетокот на истражувањето. На контролниот преглед по 6 месеци, дојде до значително подобрување на квалитетот на живот кај пациентите од КГ и зголемување на бројот на пациенти кои беа „задоволни“ од квалитетот на живот, и „главно задоволни“ во испитуваната група.

Сепак по 6 месечна терапија во ИГ се појави влошување на квалитетот на живот кај 27 пациенти во насока кон „воглавно незадоволни“ кај 8 (6.7%) и несреќни и 14 (11.7%) пациенти, а истиот тренд продолжи и по 12 месеци со тоа што се зголеми бројот на пациенти кои имаа влошен квалитет на живот во испитуваната група; „воглавно незадоволни“ и „несреќни“ – 4 (3.3%) и 23 (19.2%), консеквентно.

Од пациентите во ИГ2 кои манифестираа несакани дејства на терапијата, беше побарано да дадат попрецизно објаснување за лошите оценки на квалитетот на живот.

Во шестиот месец, од вкупно 27 пациенти кај кои се појави несакани дејство на терапијата, кај 22 (80,48%) имаше влошување на квалитетот на живот и пад на индексните единици за оценка на квалитетот на живот за 1 до 2 во однос на почетокот.

Најголемиот дел од пациентите како причина за влошувањето на квалитетот на живот ја наведоа појавата на еректилната дисфункција (n=13), кај 8 пациенти причина беше појавата на комбинирана ЕД и нарушено либидо, а само кај 1 пациент нарушена ејакулација.

По 12 месечна терапија, се зголеми бројот на пациенти кои покажаа влошување на квалитетот на живот односно кај сите пациенти од групата со несакани ефекти, вкупно 27 (100%) имаше пад на квалитетот на живот за 1 до 3 индексни единици. Главна причина беше ЕД (n=19 или 70,3%), следена со комбинирано нарушено либидо и ЕД (n=8 или 29,7%). Ова е јасен показател дека појавата на несаканите дејства на терапијата со 5АРИ има влијание и на квалитетот на живот на пациентите со БПХ.

Гледано целосно, 75% од пациентите во двете групи, пред започнување и по 12 месеци од терапијата за БПХ имаа нормални вредности на тотален тестостерон во серум.

Намалени серумски вредности на тотален тестостерон ( $<270$  ng/dL) беа регистрирани кај 34 (26.15%) пациенти од КГ и кај 31 (25.8%) пациенти од ИГ пред почеток на терапија.

Постојат конфликтни информации за ефектот на 5ARI на нивото на тестостерон кај луѓето. Така на пример, во некои анализи мажите изложени на финастерид имаат зголемување на плазматското ниво на тестостерон по една година, а потоа тоа постепено се намалува, но останува над основното ниво за време на 4 години (Roehrborn et al., 2003).

Во корејска студија на мажи со бенигна хиперплазија на простатата кои биле на терапија со дутастерид, тие имале зголемување на нивото на тестостерон во серумот над основната вредност и по една година од третманот (Hong et al., 2010).

Од друга страна пак, друга долгорочна студија покажа дека мажите со бенигна хиперплазија на простата, кои биле изложени на финастерид имале прогресивно и клинички значајно намалување на тестостерон по 45 месеци од почнувањето на терапијата (Traish et al., 2011; Traish et al., 2015).

Во истражувањето кое беше спроведено во докторската дисертација пациентите кај кои се појавија несакани ефекти од терапијата во ИГ 2 немаа сигнификантно намалување на вредностите на серумски тестостерон под 270 ng/dL ниту на почетокот ниту пак во двете контролни точки на истражувањето.

Серумските вредности на дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) на почетокот на воведување на медикаментозната терапија не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите од контролната и испитувана група ( $p=0.82$ ). Пред почеток на воведување на медикаментозната терапија 19 (14.6%) пациенти од КГ и 26 (21.7%) од ИГ имаа намалени вредности на DHEAS во серумот. При анализата не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на застапеност на пациенти со нормални и намалени серумски вредности на DHEAS ( $p=0.15$ ).

Сите пациенти кои партиципираа во истражувањето имаа нормална сексуална функција пред да им се ординира терапија за БПХ и пациентите од контролната и испитувана група немаа сигнификантни разлики во IIEF-5 збирот ( $p=0.98$ ), но по 6 месечна терапија во испитуваната група пациенти третирани со комбинација од тамсулозин и дутастерид беше регистриран сигнификантно

понижок IIEF-5 збир кај 27 пациенти, односно беше регистрирана појава на еректилна дисфункција кај овие 27 пациенти третирани со двојна терапија.

Кај овие пациенти IIEF-5 збирот имаше пад за просечно 14 индексни единици така што 13 (10.8%) имаа ЕД од среден степен, тежок степен на ЕД имаа 8 (6.7%) и лесна до умерена ЕД имаа 6 (5%) пациенти. Кај истите пациенти нарушувањето на еректилната функција перзистираше и по 12 месечна комбинирана медикаментозна терапија за БПХ.

Пациентите кај кои за прв пат беше забележана оваа сексуална промена по 6 месечна терапија, самоволно ја продолжија терапијата која дотогаш ја земаа, откако им беше објаснето дека во најголем дел случаи сексуалната функција е реверзибилна доколку се прекине лекот по 12 месеци третман.

Овие препораки се темелат на податоците од неколку студии во литературата. Според (Wessells et al., 2003), кај мажи кои го прекинале третманот со финастерид, околу 50% од несаканите сексуални настани биле реверзибилни.

Во студијата на (Barkin, 2011) намалувањето на инциденцата на несакани дејства поврзани со третманот биле забележани во текот на терапијата, така што стапката од 12% во првата година се намалила на 2% во четвртата година откако пациентите продолжиле во континуитет да ја употребуваат истата терапија.

Можноста за перзистирање на еректилната дисфункција по запирање на третманот со 5АРИ, е додадена вредност на сериозноста на појавата на пост 5АРИ синдромот.

По 6 месечна медикаментозна терапија за БПХ кај 26 пациенти од ИГ се појави пораст на PhQ-9 индексот за просечно 7 бодовни единици што значеше појава на различен степен на нарушувања на расположението; 21 (17.5%) пациенти манифестираа слаби отстапувања на расположението, а 5 (4.2%) пациенти имаа блага депресија. Прашалникот за самоевалуација на нарушување на расположението (PhQ-9) презентираше несигнификантно различни зборови меѓу двете групи пациенти пред терапија ( $p=0.17$ ), а сигнификантно различни по 6 месеци ( $p=0.011$ ) и по 12 месеци терапија ( $p=0.046$ ), како резултат на значајно повисоки бодови за прашалникот добиени кај пациентите на двојна терапија.

Ова покажува дека пациентите кои на почеток на истражувањето беа во сосема нормална психолошка состојба, по медикаментозниот третман со 5АРИ покажаа одреден степен на нарушено расположение и депресија.

Ваквите промени од една страна се должат на појавата на ЕД што беше потврдено со направените корелациони анализи помеѓу IIEF-5 збирот и PhQ-9 збирот кои според вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација покажаа овие сигнификантни негативни поврзаности, односно идиректни ( $R = -0.576$ ,  $R = -0.682$ , консеквентно по 6 и 12 месеци терапија), што значи дека со зголемување на IIEF-5 збирот, PhQ-9 збирот се намалува, и обратното.

Овие статистички сигнификантни корелации сугерираат на заклучок дека пациентите кои се третираат со двојна терапија и имаат појава на еректилна дисфункција имаат влошување на состојбата на расположението до појава на депресија, и обратното

Појавата на еректилната дисфункција и нарушеното расположение само кај одреден број пациенти кои беа третирани со комбинирана медикаментозна терапија од тамсулозин и дутастерид, сугерираше поврзаност на овие несакани ефекти со употребата на дутастеридот, односно андрогениот блокатор на 5 $\alpha$ -редуктазата.

Во прилог на ова говорат податоците од литературата кои се однесуваат на медикаментозниот третман на пациентите со БПХ.

Во студија на (Nickel et al., 1996), анализирана е ефикасноста и безбедноста на 2-годишното лекување на умерена БПХ со финастерид, 5 $\alpha$  редуктаза инхибитор кој го инхибира само изоензимот 2 на 5 $\alpha$ -редуктазата. Инциденцата на несакани дејства поврзани со сексуалната дисфункција била значително поголема кај финастеридната група отколку во плацебо групата (еректилна дисфункција 15,8% наспроти 6,3% соодветно, односно  $p < 0.01$ ), исто како што покажуваат резултатите изнесени во докторската дисертација.

Во студијата на (Wilton et al., 1996), во опсервациска група од 14.772 мажи кои земале финастерид, ЕД била најчестиот несакан настан што довел до повлекување на пациентите од испитувањето.

Исто така во истражувањето на (Tenover et al., 2000), финастеридот ја зголемил инциденцата на ЕД за 7,4% во споредба со 3,3% во плацебо групата.

Неколку клинички испитувања, три од кои содржеле активни контроли и 19 испитувања со плацебо групи, пријавиле значително повеќе мажи со



еректилна дисфункција (8%) кои биле третирани со финастерид во споредба со плацебо по 12 месеци од третманот (Edwards & Moore, 2002).

Според студијата на (Desgrandchamps, 2006), пријавените 7% од негативните ефекти поврзани со употребата на 5АРИ се однесуваат на еректилната дисфункција.

Пријавените несакани ефекти од комбинираниот медикаментозен третман за БПХ во CombAT студијата покажаа значително повисоки стапки во споредба со монотерапиите со секој лек поединечно (28% наспроти 21% и 19%) (Roehrborn et al. 2010).

Авторите на REDUCE студијата (Andriole et al., 2010) исто така, објавија дека терапијата со дутастерид резултирала со појава на ЕД кај 9% пациенти во испитуваната група во споредба со 5,7% во плацебо групата.

Во студијата на (Chi & Kim, 2011) испитувани се ефектите од лекувањето со дутастерид за време на една година кај корејските мажи. Еректилна функција (EF) одредена со Интернационалниот индекс на еректилна функција (IIEF-5) значително се намалила по 1 месец и останала значително намалена дури и по 12 месеци од третманот, како што покажаа и резултатите кај 27 мажи во ова истражување. Методолошки оваа студија е блиска со тековното истражување, во кое бројот на мажи со ЕД заради терапија со 5АРИ е 27 (22,5%).

Сумирано од погоре изнесеното, податоците од голем број клинички студии јасно покажаа дека кај некои пациенти, по третманот со 5АРИ се јавува еректилна дисфункција.

Овие несакани ефекти можеби не се значајни во сеопфатноста на студиите, но за индивидуалниот пациент ова е сериозна загуба на квалитетот на животот и треба да се направи сериозен индивидуален пристап пред да се започне со терапија со овој тип на лекови.

Со цел да се утврдат карактеристиките на пациентите кои покажаа знаци за еректилна дисфункција како несакан ефект од комбинираната медикаментозна терапија за БПХ, истите ги издвоивме и анализиравме како подгрупа односно испитувана група број 2.

Останатите 93 пациенти кои немаа нарушување на сексуалната функција ги анализиравме како испитувана група 1 и освен споредбите на овие подгрупи, истите ги споредувавме и со контролната група.

Оваа анализа на двете подгрупи и контролната група ни овозможи да потврдиме дека кај 26 од 27 (96%) пациенти кои пријавија еректилна дисфункција како несакано дејство на терапијата, истовремено беше забележана и појава на нарушувања на расположението ( $p < 0,05$ ).

Се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи во однос на резултатот од PhQ-9 прашалникот во периодот по 6 и 12 месеци од почетокот на терапијата. Врз основа на резултатите од PHQ-9 прашалникот, сите пациенти од групата без несакани ефекти и од контролната група имаа збир понизок од 4, односно немаа симптоми на депресија во целиот период на следење по почетокот на терапијата. Без депресија беше регистриран само еден пациент од групата со несакани дејства, додека 21 (77.8%) пациенти од оваа група имаа слабо отстапување на расположението, а 5 (18.5%) имаа блага депресија.

Оваа варијабла беше анализирана во рамките на ова истражување заради тоа што постои итна потреба за подобро разбирање на функцијата на 5 $\alpha$ -редуктаза и улогата на невроактивните стероиди во човечката физиологија, со цел да се минимизираат потенцијалните негативни несакани ефекти на инхибиторите кои се насочени кон 5 $\alpha$ -редуктаза за лекување на бенигна хиперплазија на простатата и андрогена алопеција (Traish, 2012).

Резултатите за нарушувањето на расположението добиени во ова истражување се во согласност со објавените резултати на разни автори.

Така (Altomare, 2002), во својата студија укажува на тоа дека финастеридот може да предизвика депресивни симптоми. Во 95% интервал на доверба, разликата во бодовните единици на Бековиот индекс на депресија (БДИ) во неговата студија се движи од 0,34 до 1.04. Ова покажува дека севкупната промена индуцирана од финастерид е минимална, но статистички значајна. Зголемувањето на анксиозноста исто така се зголемило, но разликата не била значајна.

Нарушувањето на расположението индуцирано од финастерид, исто така, може да се припише на неговиот инхибиторен ефект врз андрогената и стероидна 5 $\alpha$ -редукција во мозокот. Со оглед на тоа што дутастерид е потентен 5АРИ, тип 2 и тип 1 инхибитор, тој има и инхибиторни ефекти врз 5АРИ тип1 кој е предоминантен во мозокот (Harris, 1992).

Промените во нивоата на алопрегнанолон се поврзани со депресивните нарушувања. Епизоди на униполарно депресивно растројство кај мажите е асоцирано со пад на плазматските концентрации на алопрегнанолонот (Romeo et al., 1998).

Во литературата е пријавено дека администрацијата на 5АРИ кај некои луѓе може да биде поврзано со ментални нарушувања поврзани со ниско ниво на алопрегнанолон во мозокот (Herzog, 2003).

Најрелевантното откритие за поврзаноста помеѓу БПХ фармакотерапијата и појавата на депресивна состојба е истражувањето во кое се потврди дека употребата на 5-АРИ е поврзана со 1,52-пати поголема преваленца на депресивни симптоми (Rahimi-Ardabili, 2006).

Улогата на 5 $\alpha$ -редуктазата во биотрансформацијата на стероидите во невростероиди е многу важна. Инхибирајќи ја 5 $\alpha$ -редуктазата, 5АРИ не само што ја инхибираат конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, туку влијаат и на намалена синтеза на невростероиди. Ова резултира со појава на различни степени нарушено расположение и депресија.

При анализата на овие студии не беше најден податок за причината за поврзаноста на видот на медикаментозниот третман на БПХ и појавата на нарушувањето на расположението кај пациентите. За разлика од тоа во анализата на резултатите во докторската дисертација се објаснува токму причината за настанување на нарушувањата на расположението поврзано со употребата на 5АРИ преку утврдување на поврзаноста со серумските нивоа на DHEAS.

Во ова истражување се потврди статистичка сигнификантна разлика по однос на квалитетот на живот меѓу трите групи по 6 месеци и по една година од почетокот на терапијата. Оваа вкупна сигнификантност се должеше на значајно полош квалитет на живот во групата со несакани дејства во однос на КГ ( $p < 0.0001$ ) и во однос на интервентната група без несакани дејства на медикаментозната терапија ( $p < 0.0001$ ). Најголем дел од пациентите од КГ и ИГ 1 по 6 месечна терапија изразија задоволство од квалитетот на живот (5.4% пациенти од ИГ1 и 40.8% од КГ), а ниту еден од ИГ2. Немаше пациенти „воглавно незадоволни“ и „несреќни“ од квалитетот на живот во ИГ1 и КГ, наспроти 8 (29.6%) „воглавно незадоволни“ и 14 (511.85%) „несреќни“ пациенти од ИГ2.

По 12 месеци терапија, во ИГ1 и КГ мнозинството на пациенти изразија задоволство од квалитетот на живот 66.7% и 88.5%, консеквентно, додека во ИГ2 доминираа пациенти кои беа „несреќни“ (85.2%). Ова влошување на квалитетот на живот кај пациентите во ИГ 2 се должи на појавата на несакани дејства од комбинираната терапија за БПХ односно од ефектите на дутастеридот. Најголем дел од пациентите од ИГ2 како причина за влошениот квалитет на живот по 6 месечна терапија ја посочија ЕД (51,85%), комбинирано намалено либидо со еректилната дисфункција (44,44%), и нарушена ејакулација (3,7%). Во втората временска точка по 12 месеци најчеста причина за нарушен квалитет на живот беше ЕД (70,4%) и комбинирано ЕД со намалено либидо (29,6%).

Серумскиот тотален тестостерон имаше сигнификантно различни вредности меѓу трите групи по 6 месеци ( $p < 0.0001$ ) и по 12 месеци од почеток на терапија ( $p = 0.0001$ ). Во двете контролни точки од истражувањето, пациентите третирани со двојна терапија и со несакани дејства од ИГ 2, имаа сигнификантно пониски вредности на вкупен тестостерон во серумот споредено со пациентите од КГ ( $p = 0.001$ ) и сигнификантно пониски вредности споредено со пациентите третирани со двојна терапија без несакани ефекти од ИГ 1 ( $p = 0.00001$ ). Ниско серумско ниво на тотален тестостерон беше регистрирано кај 48.15% пациенти со несакани ефекти, 24.6% пациенти без несакани ефекти, 18.3% пациенти на монотерапија, по 6 месеци, односно, кај 51.85% пациенти со несакани ефекти, 26.9% пациенти без несакани ефекти, 17.2% пациенти на моно терапија, по 12 месеци. Овие резултати одат во прилог на почестата појава на ЕД кај пациентите кои имаат пониски серумски вредности на тестостерон ( $p < 0,05$ ), што оди во прилог на податоците од литературата, презентирани од други автори.

Така на пример, според (Canguven, 2008), главната причина за настанувањето на ЕД кај мажи третирани со 5АРИ не е ниското плазматско ниво на DHT, туку ниските серумски вредности на тестостеронот со оглед дека неговата улога во воспоставувањето и одржувањето на ЕД е докажана.

Меѓугрупните компарации презентираа сигнификантно пониски серумски вредности на DHEAS на 6 и 12 месеци кај пациентите кај кои се појавија несакани дејства од терапијата со дутастерид.

Намалени серумски вредности на DHEAS беа регистрирани кај 26 (96.3%) пациенти од ИГ2 и 19 (14.6%) пациенти од КГ шестиот месец од почетокот на терапија и по 12 месеци терапија.

Постоењето на ниски вредности на DHEAS во контролната група без притоа пациентите да бидат подложени на андрогена блокада од дутастеридот, не доведува до евидентни последици по однос на еректилната функција и статусот на расположението. Во услови пак кога е блокирана андрогената функција на тестостеронот, DHEAS како примарен стероид чија мала, но важна улога како стероид не е подложна на дејството на 5ARI, презема дел од улогата во процесот на ерексија и самиот по себе делува како невростероид.

Од податоците добиени во експерименталните и клинички студии произлегува дека DHEAS е слаб андроген кој сам по себе нема реставративен ефект врз еректилниот одговор, но може да допринесе во одржување на еректилната функција како дополние на тестостеронскиот односно дихидротестостеронскиот ефект (Sachs, 1991 и Shealy, 1995).

Понови истражувања објавија дека повисоки ендогени нивоа на тестостерон и DHEAS се корисни за сексуалното здравје на мажите и се чини дека ја подобруваат ЕД поврзана со возраста (Walther, 2015).

Докажано е дека DHEA ги активира калиумовите канали преку активирање на растворлива гуанилат циклаза и подобрување на ендотелната функција преку зголемување на азотен оксид (NO) синтеза и на крајот дилатација на артериите и блокада на вазоконстрикцијата предизвикана од хипоксија (Kawano, 2003 и Farrukh, 1998).

Неколку студии објавија намалено серумско ниво на DHEAS/DHEA кај пациенти со ЕД, што значи дека намалената синтеза на овие прохормони е значаен ризик фактор во настанувањето на ЕД кај мажите кои стареат.

Според (Morales 2000), намалените нивоа на DHEAS, особено кај млади мажи со ЕД, може или да биде етиолошки фактор за настанување на ЕД.

Пациентите третирани со DHEA имаат статистички значаен пораст во сите домени на IIEF-5 во споредба со плацебо група. Од особена важност е ефектот и улогата на тестостеронот и DHEAS како круцијално важни стероиди во модулирање на ендотелната функција и процесот на вазодилатација, со што на крајот влијаат на либидото и пенилната ерексија (Saad, 2005).

Со цел да се утврди меѓусебното влијание на варијаблите и евентуалното нивно условување при анализата на резултатите во ова истражување се направија и корелации помеѓу испитуваните варијабли. Овие корелации имаат важна улога во потврдувањето на главната хипотеза и подхипотезите на овој труд.

Испитуваната корелација помеѓу Скалата за еректилна функција (IIEF-5) и Скалата за самоевалуација на нарушување на расположението (PhQ-9) по 6 и 12 месеци терапија беше неситнификантна во КГ ( $p=0.37$ ,  $p=0.41$ ), а ситнификантна во ИГ ( $p<0.0001$ ).

Според вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација, овие ситнификантни поврзаности беа негативни, односно идиректни ( $R= -0.576$ ,  $R= -0.682$ , консеквентно по 6 и 12 месеци терапија), што значи дека со зголемување на IIEF-5 збирот, PHQ-9 збирот се намалува, и обратното.

Овие статистички ситнификантни корелации сугерираат на заклучок дека некои од пациентите кои се третираат со двојна терапија имаат појава на одреден степен на еректилна дисфункција, но истовремено имаат и одреден степен на депресивни промени на расположението и обратно. **Со ова се докажува главната хипотеза на докторската дисертација дека постои меѓусебна корелација и билатерална повратна спрега помеѓу еректилната дисфункција и нарушувањето на расположението кај пациентите кои се на терапија со 5АРИ во рамките на пост 5АРИ синдромот .**

Преваленцата на депресивни симптоми во Полската кохортна студија на пациентите со БПХ, PolSenior, покажа дека само 13.6% од постарите лица вклучени во студијата иницијално биле дијагностицирани со депресија. По воведувањето на 5АРИ во терапијата за БПХ, појавата на нарушување на расположението кај пациентите со БПХ во нивната студија е приближно 26%, не земајќи ги во предвид пациентите што претходно пројавиле депресивна состојба. При тоа еректилната функција повеќе влијаела на појавата на депресивни симптоми отколку vice versa (Szybalska et al. 2018).

Ова оди во прилог на потврдата на главната хипотеза во ова истражување дека по воведувањето на 5АРИ во лекувањето на БПХ, постои можност за појава на пост 5АРИ синдром кој го чинат еректилната дисфункција, намаленото либидо и нарушено расположение.

Со ова истражување е потврдено дека ЕД која е поврзана со намаленото либидо и нарушеното расположение меѓусебно корелираат и го менуваат квалитетот на живот на тие пациенти кај кои се појавуваат.

Како една од причините за појавувањето на несаканите дејства во рамките на пост 5АРИ синдромот е таа дека со намалување на серумското ниво на DHEAS, IIEF-5 збирот се намалуваше, и обратното. Кај пациентите на двојна терапија за БПХ, при пониски вредности на DHEAS во серум, тежината на еректилна дисфункција се зголемуваше, и обратното. Исто така со намалување на серумското ниво на DHEAS, PhQ-9 збирот се зголемуваше, и обратното. Пациентите на двојна терапија за БПХ со пониски серумски вредности на DHEAS (под 80 µg/dL) манифестираа различен степен на депресија. Ова значи дека пациентите кои имаат ниски серумски вредности на DHEAS (под 80 µg/dL), а се подложни на дејството на дутастерид (5АРИ) се поподложни на настанување на пост 5АРИ синдром во однос на пациентите лекувани само со тамсулозин.

Појаснувањето на улогата на DHEAS во сексуалната функција е потврдено со администрацијата на DHEA, која резултира со биосинтеза на активни андрогени кои делуваат на ткивни таргет цели без реперкусии на нивното ниво во периферната циркулација (Labrie , 1997).

Податоците во неколку студии говорат дека DHEAS игра важна улога во сексуалната функција.

Според (Feldman, 1994) и (Basar, 2005) ниските нивоа на DHEAS се поврзани со поголем ризик од насанување на ЕД кај мажите кои стареат.

Во студијата на (Feldman et al, 1994) за машко стареење, кај испитуваната машка популација биле анализирани 17 хормони, но само DHEAS покажал обратно пропорционална поврзаност со преваленцата на ЕД. Тоа значи дека кај оние пациенти кои имале ниски серумски вредности на DHEAS била повисока инциденцата за појава на ЕД.

Овие податоци подоцна беа потврдени од друга студија, која покажа дека нивоата на DHEAS биле значително пониски кај мажите со ЕД во споредба со нормални контроли што одговараат со возраста. Истата група автори покажале дека третманот со DHEA е поврзан со повисоки средни оценки за секој од петте домени на Интернационалниот индекс на еректилна функција (IIEF-5) (Reiter et al, 2000).

Позитивниот ефект на DHEA на ерекцијата ја поддржува идејата дека надбубрежните стероиди се вклучени во овој процес. Клиничките студии покажаа дека оралниот третман со DHEA го зголемува вкупниот тестостерон во серумот, либидото, сексуалната активност и сексуалното задоволство (Munarriz,2002).

Корелацијата и улогата на DHEAS во еректилната функција е потврдена и во ова истражување. Некои од студиите кои се однесуваат на корелацијата на DHEAS/DHEA со ЕД се сумирани во табела 55.

Табела 55: Клинички студии за корелацијата на DHEA со ЕД

Table 55: Clinical trials that assessed correlation between DHEA and ED

Автор / Author	Број на пациенти / Number of patients	Траење / Duration	Опис на студијата / Study explanation
Feldman et al. 1994	1265	8 години / 8 years	DHEAS бил единствен од 17 хормони, кој покажал негативна корелација со преваленцата на ЕД DHEAS was the only one of 17 hormones that showed a negative correlation with ED prevalence
Reiter et al. 2000	309	6 месеци / 6 months	Средното серумско ниво DHEAS кај мажи со ЕД било пониско во однос на тие без ЕД Mean serum levels of DHEAS in men with ED were lower than those without ED
Reiter et al. 2001	79	6 месеци / 6 months	Орална супституција на DHEA резултирала со подобра еректилна функција кај пациентите без органска ЕД Oral DHEA substitution has resulted in better erectile function in patients without organic ED
Basar et al. 2005	348	6 месеци / 6 months	Корелација на нивото на DHEAS со ЕД кај повозрасни мажи Correlation of DHEAS levels with ED in older men

Вториот предикторен елемент во настанувањето на несаканите дејства од терапијата со дутастерид или 5АРИ е серумското ниво на тестостерон. Во ова истражување во ИГ пациентите со пониски серумски вредности на тестостерон имаат манифестен одреден степен на еректилна дисфункција, а истовремено со намалување на серумскиот тестостерон, се зголемува PHQ-9 збирот односно пациентите манифестираат и различен степен на нарушувања на расположението.



Со потврдувањето на корелацијата и улогата на DHEAS и тестостеронот во настанувањето на еректилната функција и нарушувањата на расположението е потврдена **првата потхипотеза** во ова истражување.

Согласно резултатите од анализираната корелација помеѓу IPSS и IIEF-5, сигнификантна корелација меѓу двете скали беше најдена во ИГ по медикаментозен третман во траење од една година ( $p=0.035$ ). Оваа поврзаност беше негативна, односно индиректна ( $R= -0.192$ ), и покажува дека кај пациентите на комбинирана терапија, степенот на еректилна дисфункција се намалуваше со намалување на тежината на симптомите од долниот уринарен тракт, и обратното, со што се потврди подхипотезата дека пациентите со потешки симптоми на долниот уринарен тракт можат да развијат степен на еректилна дисфункција. Тука влијание има и психолошката компонента кај пациентите кои заради потешките симптоми на долен уринарен тракт, особено ноктуријата, имаат нарушување на расположението и одреден степен на анксиозност кои допринесуваат за намалено либидо и еректилна дисфункција.

Позитивна, директна корелација беше потврдена во КГ меѓу тежината на симптомите од долен уринарен тракт и скалата за расположение, односно за депресивни симптоми, по 6 месеци ( $R=0.287$ ,  $p=0.0009$ ) и 12 месеци терапија ( $R=0.376$ ,  $p=0.00001$ ).

Тоа значи дека пациентите кои имаат потешки симптоми на долниот уринарен тракт имаат склоност кон одреден степен на еректилна дисфункција и нарушување на расположението со што се потврдува **втората потхипотеза** во овој труд. Во согласност со резултати на ова истражување, се податоците за асоцијација помеѓу депресивните симптоми и тежината на СДУТ. Потврдена е и обратната релација т.е дека депресивните пациенти пријавуваат поизразени симптоми на долен уринарен тракт (Johnson et al., 2010).

Поврзаноста помеѓу депресивните симптоми и тежината на БПХ исто така беше потврдена во студија спроведена на Тајванската популација, во која депресија настанала кај 2% од пациентите дијагностицирани со БПХ во текот на една година односно 1,87 пати почесто отколку кај контролната група на мажи без БПХ. Во оваа студија депресивните симптоми немаат корелација со видот на терапијата за БПХ (Huang et al., 2011).

Истражувањето на Koskimaki (2000) покажува дека 100% од испитаниците со депресивни симптоми имаат ЕД, најчеста сексуална дисфункција кај постари мажи. Влијанието на овој вид на сексуална дисфункција на сексуалната активност е значајна и очигледно е дека овие мажи бараат дополнителен третман како што се 5 ПДЕ-инхибиторите кој ќе им овозможи нормална сексуална функција. Скалата за еректилна функција и прашалникот за Квалитет на живот сигнификантно корелираа меѓу себе во КГ и ИГ по 6 месеци терапија ( $p=0.013$ ,  $p<0.0001$ ), а само во ИГ по 12 месеци терапија ( $p<0.0001$ ). Овие сигнификантни поврзаности беа негативни, односно идиректни што значи дека со зголемување на IIEF-5 збирот, QoL збирот се намалува, и обратното. Тоа значи дека пациентите со подобра еректилна функција се позадоволни од квалитетот на живот, и обратното.

Со овие резултати потврдена е и **третата потхипотеза** на докторската дисертација дека појавата на несакани ефекти од терапијата со 5АРИ допринесува за нарушување на квалитетот на живот кај овие пациенти.

Евидентно е дека на мажите кои сеуште се сексуално активни од голема важност за одржување на квалитетен живот им е нормалната еректилна функција (Johannes (2000)).

Со оглед на фактот дека машката сексуална функција и однесувањето се поврзани со метаболизмот на полови хормони, во ова истражување се потврди врската помеѓу еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението после третманот со 5АРИ.

Како **причина** која има удел во манифестирањето на ове несакани ефекти, во ова истражување се покажа дека е ниска вредноста на DHEAS и тестостерон кај пациентите со БПХ.

Во услови кога DHT е намален заради блокираната конверзија на тестостеронот од страна на 5АРИ, улогата на алтернативен стимуланс на NO-синтетазата ја презема DHEAS, што овозможува да не се почувствува драстичен недостаток во стимулацијата на продукција на NO во ендотелните клетки на крвните садови во кавернозните тела. Во случаи кога е недоволна количината на серумски DHEAS за да го препокрие недостигот на DHT и како алтернативен стероид да го овозможи ослободувањето на NO во кавернозните тела, исцрпени се и главниот и споредниот биомеханизам за активација на азот оксид синтетазата.

Заради овој двоен недостиг на стимуланти на продукцијата на NO отсуствува релаксација на мазните мускулни клетки на крвните садови во кавернозните тела и како резултат на тоа процесот на ерекција е незадоволителен.

Тестостеронот има важна и докажана улога во воспоставувањето на ерекцијата на кавернозните тела. Имено, неговата активна изоформа, DHT го поттикнува создавањето на NO-синтетазата во кавернозните тела, која овозможува синтеза и ослободување на NO во ендотелните клетки на крвните садови во кавернозните тела. Ослободениот NO предизвикува низа интраклеточни реакции, чија крајна цел е намалување на интрацелуларниот калциум како резултат на што настанува релаксација на мазните мускули на крвните садови, нивна дилатација и воспоставување на ерекција на кавернозните тела.

Намалувањето на конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон заради инхибицијата која ја вршат 5ARI ја намалува количината на DHT која ја стимулира NO-синтетазата во ендотелот на крвните садови од кавернозните тела. Како резултат на тоа се намалува и количината на NO во ендотелните клетки на кавернозните тела, што резултира со недоволна релаксација на мазните мускулни клетки на крвните садови во корпоре каверноза и последователна недоволна ерекција на истите.

Последица од настанувањето на несаканите дејства на 5ARI освен пост 5ARI синдромот е и намалениот квалитет на живот на пациентите со БПХ.

Ако се земе предвид дека целта на третманот на БПХ е намалување на симптомите на долен уринарен тракт и подобрување на квалитетот на живот на пациентите, тогаш од особена важност при изборот на медикаментозната терапија е да се имаат двете во предвид.

Подобрувањето само на тежината на симптомите на болеста без притоа да се подобри квалитетот на живот би требало да се смета како неефикасност на терапијата.

За да се избегне оваа неефикасност важно е при анализите на пациентите со БПХ да бидат вклучени и серумските вредности на тестостерон и дехидроепиандростерон како предиктори за настанување на несаканите дејства на 5ARI и последователното намалување на квалитетот на живот кај овие пациенти.

## VI. ЗАКЛУЧОК

Сумираните податоци од голем број клинички студии кои беа обработени во текот на изработката на докторската дисертација, јасно покажаа дека кај некои од пациентите со БПХ, по фармаколошкиот третман со 5АРИ се јавуваат несакани реакции како еректилна дисфункција и нарушувања на расположението. Овие несакани ефекти може да не се значајни во сеопфатноста на студиите, но за индивидуалниот пациент со БПХ ова е сериозна загуба на квалитетот на животот и треба да се направи сериозен индивидуален пристап пред да започне со терапија со овој тип на лекови.

Терапијата со 5АРИ, освен што ја подобрува состојбата на уринарните симптоми кај пациентите со БПХ и може да спречи прогресија на губење на косата кај пациенти со алопеција, истовремено може да предизвика значајни негативни ефекти кај некои поединци. Овие несакани дејства од фармако-терапијата со 5АРИ се доволно сериозни за да ги поколебаат пациентите да не ја прифатат или да се поколебаат во продолжувањето на оваа терапија.

Треба да се нагласи дека истражувањето во докторската дисертација потврдува дека терапијата со 5АРИ има негативен ефект врз еректилната функција само кај одреден број пациенти, поточно кај 27 (21%) пациенти со БПХ кои се третираат со оваа фармако-терапија.

Преку компаративно-индуктивниот метод на проучување на конкретните случаи во докторската дисертација, се дојде до научен заклучок со практична примена, со кој се потврдуваат поставените тези.

Со направените анализи во овој труд се дојде до заклучок дека пациентите кај кои се појавува пост 5АРИ синдромот имаат пониски серумски вредности на DHEAS, кои отстапуваат од нормалните, физиолошките граници за возраста.

Во услови кога конверзијата на тестостеронот во неговиот попотентен андроген DHT е инхибирана со дејството на 5АРИ, DHEAS како спореден условен андроген може да го изрази својот позитивен ефект врз еректилната функција само доколку неговите серумски вредности се во физиолошки граници.

Докторската дисертација покажа дека кога вредностите на DHEAS се пониски од нормалните, физиолошки за соодветната возраст, кај пациентите кои заради БПХ се третираат со 5АРИ, се појавува пост 5АРИ синдромот.

Објаснувањето на појавата на пост 5АРИ синдромот е сублимат на теоретските сознанија се добиени од анализираната литература и резултатите добиени од спроведеното истражување.

Како резултат на овие анализи се дојде до следните заклучоци:

1. Појавата на нескани дејства од терапијата со 5АРИ односно пост 5АРИ синдромот подразбира најчесто еректилна дисфункција, намалено либидо и нарушување на расположението.
2. Терапијата со 5АРИ има негативен ефект врз еректилната функција само кај одреден број пациенти, во овој случај кај 27 од 120 (22,5%) пациенти кои се третираат со оваа фармако-терапија.
3. Нарушената еректилна функција корелира со нарушеното расположение кај пациентите кои се на медикаментозен третман со 5АРИ.
4. Во настанувањето на пост 5АРИ синдромот улога имаат серумските вредности на дехидроепиандростерон(сулфат) и тестостерон.
5. Појавата на несаканите дејства од 5АРИ има влијание врз квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се третирани со оваа група на лекови.

Анализата на литературата користена за изработка на докторската дисертација ја потврди улогата на ензимите 5 $\alpha$ -редуктази во биохемиските процеси на конверзија на стероидите и синтезата на невростероиди кои имаат антидепресивни и анксиолотични својства.

Единствениот стероид кој примарно се синтетизира во кортексот на надбубрежната жлезда, а на кој немаат влијание 5 $\alpha$ -редуктазите е DHEA. Во услови кога 5 $\alpha$ -редуктазите се инхибирани со 5АРИ заради третман на БПХ, доаѓа до нарушување и на биосинтезата на овие невростероиди во мозокот. Непроменет останува само DHEAS кој како што е докажано има директни антидепресивни и когнитивни својства и е воедно познат како невростероид.

Следствено на тоа ниските вредности на DHEAS во услови на инхибирана активност на 5 $\alpha$ -редуктазите и пореметена биосинтеза на

останатите невростероиди, доведува до различен степен на нарушувања на расположението.

Од спроведеното истражување во рамките на оваа докторска дисертација, овие иницијално ниски вредности на серумски DHEA се причина за настанување и на нарушувања на расположението кај пациентите со БПХ кои се на фармакотерапија со 5АРИ.

Од тука ова истражување покажа дека еректилната дисфункција и нарушеното расположение кај пациентите со БПХ кои се на медикаментозен третман со 5АРИ имаат јасна корелација и заеднички именител.

Освен процесот на настанување и меѓусебната поврзаност на несаканите дејства на 5АРИ во рамките на пост 5АРИ синдромот, со ова истражување се разјаснија и причините за намалувањето на квалитетот на живот кај пациентите со БПХ, како заради симптомите од болеста, така и заради несаканите ефекти од фармакотерапијата за третман на болеста.

Со добивање на одговорот за причината и детерминирање на профилот на пациенти кои би можеле да развијат 5АРИ синдром се овозможува да бидат дадени насоки како понатаму да се избегнат овие несакани ефекти или доколку се појават на кој начин да бидат третирани за што побрзо да се овозможи нормален сексуален живот, психолошка стабилност и подигање на квалитетот на живот на пациентите со бенигна простатична хиперплазија кои се третираат со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитори.

Од сето погоре изнесено се изведени препораките кои произлегоа од ова истражување:

1. Пред одредување на видот на третманот за БПХ освен неопходните дијагностички методи за дијагноза на БПХ (биохемиски, радиолошки и клинички) да се одредат и серумските нивоа на тестостерон и DHEAS.
2. Кај пациентите кои имаат ниски нивоа на DHEAS да не се одредува терапија со 5АРИ како би се избегнала појавата на пост 5АРИ синдромот.
3. Доколку и покрај предупредувањето за можна појава на пост 5АРИ синдром, пациентот се согласи да ја прима терапијата, се препорачува супституција на DHEA со цел да се компензира неговиот недостаток и да се минимизира можноста за појава на несакани ефекти.

4. Со супституирањето на DHEA кај пациентите кај кои ќе се појави еректилна дисфункција се избегнува дополнителен третман со ПДЕ-5 инхибитори, кои се често контраиндицирани кај овој тип на популација.

Придонесот на истражувањето има значење во областа на клиничката уролошка пракса и јавното здравје. Истражувањата кои се однесуваат на поврзаноста на симптомите на еректилната дисфункција и депресија во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите кои страдаат од БПХ се сеуште оскудни.

Заради малиот број на клинички студии на оваа тема, се изнудува потребата од повеќе клинички анализи за поврзаноста на овие симптоми како меѓусебе во рамките на пост 5АРИ синдромот, така и со останатите симптоми и показатели на прогресијата на бенигната простатична хиперплазија, што беше и главниот мотив за ова истражување преточено во докторската дисертација.

## VII. ДОДАТОК

### 1. Меѓународен прашалник за бодување на БПХ, IPSS

Меѓународен прашалник за бодување на БПХ (IPSS)*							
Активности		Никогаш	Помалку од еднаш на 5	Помалку од половина од времето	Околу половина од времето	Повеќе од половина од времето	Збир секогаш
1	Во изминатиот месец, колку често имавте чувство дека нецелосно сте го испразниле мочниот меур по завршување на уринирањето?	0	1	2	3	4	5
2	Во изминатиот месец, колку често моравте повторно да уринирате период пократок од 2 часа?	0	1	2	3	4	5
3	Во изминатиот месец, колку често Ви се случило по неколку пати да прекинете и почнете одново да уринирате?	0	1	2	3	4	5
4	Во изминатиот месец, колку често сте имале тешкотии со задржувањето (одложување) на уринирањето?	0	1	2	3	4	5
5	Во изминатиот месец, колку често сте имал слаб млаз урина?	0	1	2	3	4	5
6	Во изминатиот месец, колку често сте морале да се напнете за да почнете да уринирате?	0	1	2	3	4	5
7	Во изминатиот месец, колку често сте се разбудиле во текот на ноќта за да уринирате?	Никогаш	Еднаш	2 пати	3 пати	4 пати	5 пати или повеќе
		0	1	2	3	4	5
Вкупен IPSS резултат =							



## 2. Прашалник за квалитет на живот како резултат на уринарни симптоми

Квалитет на живот како резултат на уринарни симптоми								
АКТИВНОСТ		Воодушевно	Задоволно	Воглавно задоволно	Мешано подеднакво и задоволно и незадоволно	Воглавно незадоволно	Несреќно	Ужасно
8	Доколку треба остатокот од животот да го мините со уринарни симптоми кои сега ги имате како би се чувствувале?	0	1	2	3	4	5	6
Оценка за квалитет на живот =						/		

### 3. Интернационален индекс за еректилна функција, IIEF-5

Во изминатите 6 месеци:	1	2	3	4	5
1. Како ја оценувате вашето постигнување и одржување на ерексија?	Многу лошо	Лошо	Средно	Добро	Многу добро
2. Кога ќе постигнете ерексија, колку често тоа е доволно за пенетрација?	Збиро никогаш/никогаш	Неколку пати (помалку од половината обиди)	Понекогаш (околу половина обиди)	Најчесто (во повеќе од половин обиди)	Збиро секогаш/секогаш
3. Дали можете да ја одржите ерексијата по пенетрацијата?	Збиро никогаш/никогаш	Неколку пати (помалку од половината обиди)	Понекогаш (околу половина обиди)	Најчесто (во повеќе од половин обиди)	Збиро секогаш/секогаш
4. Во тек на сексуалниот чин, колку тешко е да се одржи ерексијата за завршување на чинот?	Екстремно тешко	Многу тешко	Тешко	Малку тешко	Воопшто не е тешко
5. Кога се обидувате да стапите во сексуален чин, колку често сте задоволни?	Збиро никогаш/никогаш	Неколку пати (помалку од половината обиди)	Понекогаш (околу половина обиди)	Најчесто (во повеќе од половин обиди)	Збиро секогаш/секогаш

#### 4. Прашалник за самопроценка на депресијата, PhQ-9

### ПРАШАЛНИК ЗА САМОПРОЦЕНКА НА ДЕПРЕСИЈАТА - PhQ-9

Име и презиме: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Колку често сте имале некои од следните тегоби во последните две недели (заокружи соодветен одговор)	Без тегоби	Неколку денови	Повеќе од 7 дена	Збир секој ден
1. Намален интерес и задоволство за обавување на секојдневните активности	0	1	2	3
2. Чувство на празнина, нерасположеност, безнадежност	0	1	2	3
3. Проблеми со спиењето тешкотии при заспивање или будење во текот на ноќта или прекумерно спиење;	0	1	2	3
4. Умор - брз замор или чувство дека немате доволно енергија	0	1	2	3
5. Намален или зголемен апетит	0	1	2	3
6. Негативно размислување за себе, си мислите дека сте неуспешни, дека сте ја изневериле вашата фамилија	0	1	2	3
7. Потешкотии во концентracијата (Пр. читање на весник или гледање на телевизија)	0	1	2	3
8. Успореност на движењето и говорот	0	1	2	3
9. Размислување за самоповредување	0	1	2	3
<b>ЗБИР</b>				

## Листа на кратенки

Кратенка	Македонски	Англиски
AP	Андрогени рецептори	
AUP	Акутна уринарна ретенција	
BMI		Body mass index
BOO		bladder outlet obstruction
БПХ	Бенигна хиперплазија на простатата	
ВРН		Benign prostatic hyperplasia
ВРЕ	Бенигно простатично зголемување	Benign prostate enlargement
CG		Control group
cGMP	Цикличниот гванозин монофосфат	
CYP3A4		Cytochrome P450 3A4
DHEAS	Дехидроепиандростерон сулфат	Dehydroepiandrosterone sulfate
DHEA	Дехидроепиандростерон	Dehydroepiandrosterone
DHT	Дихидротестостерон	dihydrotestosterone
ДНК	Дезоксирибонуклеинска киселина	
ДРП	Дигито-ректален преглед	
ДС	Депресивна состојба.	
DSM-IV		Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
ЕД	Еректилна дисфункција	
ED		Erectile dysfunction
EP	Естроген рецептор	
E2	Естрадиол	Estradiol
FGFs	Фибробластни фактори на раст	fibroblast growth factors
ХИВ	Хуман имунодефициентен вирјус	
hK-2		Humens kidney 2

Кратенка	Македонски	Англиски
<b>ИФИС</b>	Интраоперативен флопирачки ирис синдром	
<b>IG</b>		Investigated group
<b>ИГ</b>	Испитувана група	
<b>ИЕФ-5</b>	Интернационален индекс на еректилна функција	International index of erectile function
<b>IPSS</b>	Интернационален простата симптом збир	International Prostate Symptom Score
<b>КГ</b>	Контролна група	
<b>LH</b>	Лутеинизирачки хормон	Luteinizing hormone
<b>LHRH</b>	Хормон за ослободување на лутеинизирачки хормон	Luteinizing hormone-releasing hormone
<b>LUTS</b>		Lower urinary tract symptoms
<b>MP</b>	Магнетната резонанца	
<b>НАД</b>	Никотинамид-аденин динуклеотид	
<b>НАДП</b>	Никотин амид динуклеотид фосфат	
<b>nNOs</b>	Невронската азот оксид синтетаза	neuronal nitric oxide synthase
<b>NOs</b>	Азот оксид синтетазата	nitric oxide synthase
<b>NO</b>	Азот оксид	Nitric oxide
<b>PhQ-9</b>	Прашалник за самопроцена на депресија,	Patient health questionnaire
<b>ПСА</b>	Простата специфичниот антиген	
<b>PSA</b>		Prostate-Specific Antigen
<b>PS</b>	Прегненолон сулфат	Pregnenolone sulfate
<b>Qmax</b>	Максималниот проток	
<b>Qave</b>	Просечниот проток	
<b>QoI</b>	Квалитет на живот	Quality of life
<b>SHBG</b>	Глобулинот за врзување на полови хормони	Sex hormone binding globulin
<b>СДУТ</b>	Симптомите на долниот уринарен тракт	
<b>TST</b>	Тестостерон	testosterone

Кратенка	Македонски	Англиски
<b>THDOC</b>	Тетрахидродеоксикортикостерон	Tetrahydrodeoxycorticosterone
<b>TRUS</b>	Трансректалната ехосонографија	Transrectal Ultrasound
<b>ТУРП</b>	Трансуретрална ресекција на простата	
<b>3<math>\alpha</math>-HSD</b>	3 $\alpha$ -хидроксистероид дехидрогеназа	3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase
<b>3<math>\alpha</math>-HSOR</b>	3 $\alpha$ -хидроксистероидоксидоредуктаза	3 $\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase
<b>5AP</b>	5 $\alpha$ -редуктаза	
<b>5API</b>	5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор	

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

### Интернет страни

EAU Guidelines (2018) <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-2018-compilation-of-all-guidelines.pdf> пристапено на ден 28.04.2019

Foundation P-FS. Overview. (2013). <http://www.pfsfoundation.org/post-finasteride-syndrome-overview/>. на ден 06.09.2017

GlaxoSmithKline. (2014). Dutasteride full prescribing information. [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Avodart/pdf/AVODART-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Avodart/pdf/AVODART-PI-PIL.PDF) на ден 15.02.2018

Merck. (2014). Finasteride 1 mg full prescribing information. [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/propecia/propecia\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/propecia/propecia_pi.pdf) на ден 16.02.2018

Kortmann, B.B., Floratos, D.L., Kiemeny, L.A., et al. (2003). Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. 2003. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK). на 12.09.2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69667/>

### Целосна верзија на трудови во списанија

A. Yassin Abate-Shen, C., Shen, MM. (2000). "Molecular genetics of prostate cancer". *Genes ev.*, 14, 2410–2434.

Abrams, P., Chapple, C., Khoury S., et al. (2009). "Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men". *J Urol*, 181(4), 1779–1787.

Achermann, JC. & Silverman, BL. (2001). "Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency". *Lancet*, 357, 1381-1382.

Alcaraz, A., Carballido-Rodríguez, J., Unda-Urzaiz, M., et al. (2016). "Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment--the QUALIPROST study". *International urology and nephrology*, 48(5), 645–656. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1206-7>

Allan, GM., Chetner, MP., Donnelly, BJ., et al. (2011). "Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks)". *Can Urol Assoc J.*, 5(6), 416-421.

Andriole, GL., Bostwick, DG., Brawley, OW., et al. (2010). "Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer". *N Engl J Med*, 362, 1192-1202.

Araujo, AB., Durante, R., Feldman, HA., et al. (1998). "The relationship between depressive symptoms and Male erectile dysfunction: cross-sectional results from Massachusetts Male Aging Study". *Psychosom Med*, 60, 458–465.

Arnold, JT., Le, H., McFann, KK., Blackman, MR. (2005). "Comparative effects of DHEA vs. testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol on proliferation and gene expression in human LNCaP prostate cancer cells". *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, 573–584.

Auchus, RJ. & Rainey, WE. (2004). "Adrenarche-physiology, biochemistry and human disease". *Clin Endocrinol (Oxf)*, 60, 288–296.

Azzouni, F., Godoy, A., Li, Y., Mohler, J. (2012). "The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases". *Adv Urol*, 5, 301-321.

Baker, ME. (2004) "Co-evolution of steroidogenic and steroid-inactivating enzymes and adrenal and sex steroid receptors". *Mol Cell Endocrinol*, 215, 55–62.

Barendrecht, M.M., Koopmans, RP., de la Rosette JJ., Michel, MC. (2005) "Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system". *BJU Int.*, 95(4), 19-28.

Barrett-Connor, E., von Mühlen, D.G., Kritz-Silverstein, D. (1999). "Bioavailable Testosterone and Depressed Mood in Older Men: The Rancho Bernardo Study". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 2, 573–577.

Barry, MJ., Fowler, FJ Jr, O'Leary, MP., et al. (1992). "Correlation of the American Urological Association Symptom Index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes". *Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol*, 148(5), 1558–1563.

Barry, MJ., Williford, WO., Chang, Y., et al. (1995). "Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association Symptom Index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients". *J Urol*, 154(5), 1770–1774.



Basar, MM., Aydin, G., Mert, HC., et al. (2005). "Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function". *Urology*, 66, 597-601.

Basaria, S., Jasuja, R., Huang, G., et al. (2016). "Characteristics of men who report persistent sexual symptoms after finasteride use for hair loss". *J Clin Endocrinol Metab*, 101(12), 4669–4680.

Baulieu, E., Robel, P. (1998) "Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*", 95(8), 4089-4091.

Berthelsen, S.& Pettinger, WA. (1977). "A functional basis for classification of alphaadrenergic receptors". *Life Sci*, 21(5), 595–606.

Bhatia-Gaur, R., Donjacour, AA., Sciavolino, PJ., et al. (1999). "Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer". *Genes Dev*, 13, 966–977.

Bieberich, CJ., Utset, MF., Awgulewitsch, A., Ruddle, FH. (1990). "Evidence for positive and negative regulation of the Hox-3.1 gene". *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 87, 8462–8466.

Boyle, P., Robertson, C., Manski, R., et al. (2001). "Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia". *Urology*, 58 (5), 717-722.

Breyer, BN., Shindel, AW., Erickson, BA., et al. (2013). "The association of depression, anxiety and nocturia: asystematic review". *J Urol*, 190, 953-957.

Breyer, BN., Kenfield, SA., Blaschko, SD., Erickson, BA. (2014). "The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: data from the 2005-2006 and 2007-2008 national health and nutrition examination survey". *J Urol*, 191(5), 1333-1339.

Bruchovsky, N.& Wilson, JD. (1968). "The conversion of testosterone to 5-alphaandrostane-17-beta-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro". *J Biol Chem*, 243(8), 2012–2021.

Bruskewitz, R., Girman, CJ., Fowler, J., et al. (1999). "Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia". *Pless Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology*, 54, 670-678.

Bushman W. (2009). "Etiology, Epidemiology, and Natural History of benign prostatic hyperplasia". *Urol Clin North Am.*, 36(4), 403-415

Caine, M., Perlberg, S., Meretyk, S. (1978). "A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction". Br J Urol, 50(7), 551–554.

Caine, M., Perlberg, S., Gordon, R. (1975). "The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide (SCH: 13521): a placebo-controlled study". J Urol, 114(4), 564–568.

Canguven, O. & Burnett, AL. (2008). "The effect of 5 alpha-reductase inhibitors on erectile function". J Androl, 29, 514-523.

Chang, D.F. & Campbell, J.R. (2005). "Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin". J Cataract Refract Surg, 31, 664-673.

Chapple, CR., Baert, L., Thind, P., et al. (1997). "Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH)". The European Tamsulosin Study Group. Eur Urol, 32(4), 462–470.

Chatziralli, I.P. & Sergentanis, T.N. (2011). "Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis". Ophthalmology, 118, 730-735.

Chen, CC. & Parker, Jr CR. (2004). "Adrenal androgens and the immune system". Semin Reprod Med, 22, 369–377.

Chen, F., Knecht, K., Birzin, E., et al. (2005). "Direct Agonist/Antagonist Functions of Dehydroepiandrosterone". Endocrinology, 146, 11, 4568–4576.

Chen, F., Knecht, K., Leu, C., et al. (2004). "Partial agonist/antagonist properties of androstenedione and 4-androsten - 3 alpha, 17 beta-diol". J Steroid Biochem Mol Biol, 91, 247–257.

Chen, C.C. & Parker, Jr C.R. (2004). "Adrenal androgens and the immune system". Semin Reprod Med, 22, 369-377.

Chi, BH. & Kim, SC. (2011). "Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results". Korean J Urol, 52, 632-636.

Choudhry, R., Hodgins MB., Van der Kwast, TH., et al. (1992). "Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands". J Endocrinol, 133, 467–475.

Chung, R. Y., Leung, J. C., Chan, D. C., et al. (2013). "Lower urinary tract symptoms (LUTS) as a risk factor for depressive symptoms in elderly men: results from a large prospective study in Southern Chinese men". *PloS one*, 8(9), e76017.

Clark, RV., Hermann, DJ., Cunningham, GR., et al. (2004). "Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor". *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (5), 2179–2184.

Clifford, GM. & Farmer, RD. (2002). "Drug or symptom induced depression in men treated with alpha1 blockers for benign prostatic hyperplasia? A nested case control study". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 11, 55-61.

Coffey, DS. & Walsh, PC. (1990). "Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia". *Urol Clin North Am*, 17(3), 461–475.

Coyne, KS., Kaplan, SA., Chapple, CR., et al. (2009). EpiLUTS Team. "Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: EpiLUTS". *BJU Int.*, 103(3), 24-32.

Cunha, GR., Donjacour, AA., Cooke, PS. et al. (1987). "The Endocrinology and Developmental Biology of the Prostate". *Endocrine Reviews*, 8 (3), 338–362.

Debruyne, F., Barkin, J., van Erps, P., et al. (2004). "Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia". *Eur Urol*, 46(4), 488–494.

Desgrandchamps, F., Droupy, S., Irani, J., et al. (2006). "Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice". *BJU Int*, 98, 83–88.

Dharia, S. & Parker, Jr CR. (2004). Adrenal androgens and aging. *Semin Reprod Med*, 22, 361–368.

Dimitropoulos, K., & Gravas, S. (2016). "Fixed-dose combination therapy with dutasteride and tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia". *Therapeutic advances in urology*, 8(1), 19–28.

Djavan, B., Chapple, C., Milani, S., Marberger, M. (2004). "State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia". *Urology*, 64(6), 1081-1088.

Dunphy, C., Laor L., Te, A., Kaplan, S., Chughtai, B. (2015). "Relationship Between Depression and Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia". *Reviews in urology*, 17(2), 51-57.

Eich, DM., Nestler, JE., Johnson, DE et al. (1993). "Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation". *Circulation*, 87, 261-269.

El-Sakka A. I. (2018). "Dehydroepiandrosterone and Erectile Function: A Review". *The world journal of men's health*, 36 (3), 183–191.

Erdemir, F., Harbin, A., Hellstorm, WJ. (2008). "5 $\alpha$ -reductase inhibitors and erectile dysfunction: The connection". *J Sex Med*, 5, 2917–2924.

Edwards, JE.&Moore, RA. (2002). "Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials". *BMC Urol*, 2, 14.

Farnsworth, WE.& Brown JR. (1961). "Androgen on prostate biosynthetic reactions". *Endocrinology*, 68 (6), 978–986.

Farrukh, IS., Peng, W., Orlinska, U., Hoidal, JR. (1998). "Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction: a Ca(2+)-activated K(+)-channel opener". *Am J Physiol*, 274, 186-195.

Feldman, HA., Goldstein, I., Hatzichristou, DG., Krane, RJ., McKinlay, JB. (1994). "Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study". *J Urol*, 151, 54-61.

Finn, DA., Beadles-Bohling, AS., Beckley, EH., et al. (2006) "A new look at the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride". *CNS Drug Reviews*, 12, 53–76.

Furutama, D., Fukui, R., Amakawa, M. & Ohsawa N. (1998). "Inhibition of migration and proliferation of vascular smooth muscle cells by dehydroepiandrosterone sulfate". *Biochim Biophys Acta*, 1406 (1), 107–114.

Genazzani, AR., Stomati, M., Valentino, V., et al (2011). "Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality". *Climacteric*, 14, 661-668.

Gerber GS (2002). "Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia". *Curr Urol Rep.*, 3 (4), 285-291.

Gillenwater, JY., Conn, RL., Chrysant, SG., et al. (1995). "Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential

hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study". *J Urol*, 154(1), 110–115.

Girman, C.J., Jacobsen, S.J., Guess, H.A., et al. (1995). "Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate". *J Urol*, 153(5), 1510–1515.

Girman, C.J., Jacobsen, S.J., Tsukamoto, T. et al (1998). "Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries". *Urology*, 51, 428–436.

Giubilei, G., Ponchietti, R., Biscioni, S., et al. (2005). "Accuracy of prostate volume measurements using transrectal multiplanar three-dimensional sonography". *Int J Urol*, 12, 936–938.

Giuliano, F., Ückert, S., Maggi, M., et al. (2013). "The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia". *Eur Urol*, 63 (3), 506-516.

Gooren, L. J. Saad, F. Haide, A. (2008). "Decline of plasma 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) levels upon testosterone administration to elderly men with subnormal plasma testosterone and high DHT levels" *Andrologia*, 40(5), 298-302.

Gorczyńska, E. & Handelsman, D.J. (1995). "Androgens rapidly increase the cytosolic calcium concentration in Sertoli cells". *Endocrinology*, 136, 2052–2059.

Coleman, D.L., Leiter, E.H., Schwizer, R.W. (1982). "Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice". *Diabetes*, 31, 830-833.

Gormley, G.J., Stoner, E., Bruskewitz, R.C., et al. (1992). "The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia". The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*, 327(17), 1185–1191.

Gupta, A.K., Sharma, N., Shukla, P. (2016). "Atypical post-finasteride syndrome: a pharmacological riddle". *Indian J Pharmacol*, 48 (3), 316–317.

Hagstrom, J., Harvey S. & Wieben, E. (1992). "Androgens are necessary for the establishment of secretory protein expression in the guinea pig seminal vesicle epithelium". *Biol Reprod*, 47 (5), 768–775.

Hanukoglu I. (1992). "Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 43 (8): 779–804.

Hao, SG., Wang, JM., Han, QF., Li, T., Yao. HC. (2015). "Association between sildenafil and inflammation markers/mediators". *Int J Cardiol*, 198, 178-179.

Hara, M., Inorre, T., Fukuyama, T. (1971). "Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma". *Jpn J Legal Med*, 25, 322-324.

Haythorn, MR.& Ablin, RJ. (2011). "Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer". *Biomark Med*, 5 (4), 515-526.

Hedlund, H., Andersson, KE., Ek, A. (1983). "Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction". *J Urol*, 130 (2), 275–278.

Hoffmann, R.& Happle, R. (2000). "Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: clinical aspects and treatment". *Eur J Dermatol*, 10 (5), 410–417.

Holterhus, PM., Piefke, S., Hiort, O. (2002). "Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs". *J Steroid Biochem Mol Biol*, 82, 269–275.

Hong, SK., Min, GE., Ha, SB., et al. (2010). "Effect of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and bodymass index in men with benign prostatic hyperplasia". *BJU International*, 105 (7), 970–974.

Huang, CY., Chiu, KM., Chung, SD, et al. (2011). "Increased risk of depressive disorder following the diagnosis of benign prostatic enlargement: one year follow up study". *J Affect Disord*, 135, 395-399.

Hudson, PB., Boake, R., Trachtenberg, J., et al. (1999). "Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years". The North American Finasteride Study Group. *Urology*, 53, 690-695.

Hunt ,PJ., Gurnell, EM., Huppert, FA., et al. (2000). "Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial". *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 4650-4656.

Imperato-McGinley, J., Peterson, RE., Gautier, T., Arthur A., Shackleton C. (1985). "Decreased urinary C19 and C21 steroid 5 $\alpha$ -metabolites in parents of male pseudo hermaphrodites with 5 $\alpha$ -reductase deficiency: detection of carriers". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60 (3), 553–558.

Isaacs JT, Coffey DS. (1989). "Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia". *Prostate* 30 (2), 33-50.

Jacobsen, SJ., Jacobson, DJ., Girman, CJ., et al. (1997). "Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention". *J Urol*, 158 (2), 481–487.

Jankowska, EA., Biel, B., Majda, J., et al. (2006). "Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival". *Circulation*, 114, 1829-1837.

Jardin, A., Bensadoun, H., Delauche-Cavallier, MC., et al. (1994). "Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 24-30 month survey". BPHALF Group. *Br J Urol*, 74(5), 579–584.

Jesse, RL., Loesser, K., Eich, DM., et al. (1995). "Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo". *Ann N Y Acad Sci*, 774, 281–290.

Johannes, CB., Araujo, AB., Feldman, HA., et al. (2000). "Incidence of erectile dysfunction in men 40-69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study". *J Urol*, 163, 460–463.

Jones, C., Hill, J., Chapple, C., et al. (2010). "Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance". *BMJ*, 340, 2354.

Johnson, TV., Abbasi, A., Ehrlich, SS. et al. (2010). "Major depression drives severity of American Urological Association Symptom Index". *Urology* 76, 1317–1320

Huang, CY., Chiu, KM., Chung, SD., et al. (2011). "Increased risk of depressive disorder following the diagnosis of benign prostatic enlargement: one-year follow-up study". *J Affect Disord*, 135, 395–399.

Kadmon, D. (1992). "Chemoprevention in prostate cancer: the role of difluoromethylornithine (DFMO)". *J Cell Biochem Suppl*, 16, 122–127.

Kaplan, SA. (2006). "Update on the American Urological Association guidelines for the treatment of benign prostatic hyperplasia". *Rev Urol*, 8(4), 10-17.

Kempinas, WG., Petenusci, SO., Rosa e Silva, AA., et al. (1995). "The hypophyseal-testicular axis and sex accessory glands following chemical sympathectomy with guanethidine of pre-pubertal to mature rats". *Andrologia*, 27(2), 121–125.

Kiguradze, T., Temps, WH., Yarnold, PR., et al. (2017). "Persistent erectile dysfunction in men exposed to the 5 $\alpha$ -reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride". *Peer J*, 5, e3020.

Killian, J., Pratis, K., Clifton, RJ., et al. (2003). "5 $\alpha$ -reductase isoenzymes 1 and 2 in the rat testis during postnatal development". *Biol. Reprod*, 68(5), 1711–1718.

Kirby, RS., Roehrborn, C., Boyle, P., et al. (2003). "Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial". *Urology*, 61, 119-126.

Kletscher, BA. & Oesterling, JE. (1992). "Transurethral incision of the prostate: a viable alternative to transurethral resection". *Semin Urol*, 10(4), 265-272.

Kofoed, JA., Tumilasci, OR., Curbelo, HM., et al. (1990). "Effects of castration and androgens upon prostatic proteoglycans in rats". *Prostate*, 16(2), 93–102.

Koskimaki, J., Hakama, M., Huhtala, H., Tammela, TLJ. (2000). "Effect of erectile dysfunction on frequency of intercourse: a population based prevalence study in Finland". *J Urol*, 164, 367–370.

Kuiper, GG., Carlsson, B., Grandien, K., et al. (1997). "Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors". *Endocrinology*, 138, 863–870.

Kuiper, GG., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., et al. (1996). "Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary". *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 5925–5930.

Kumar, R., Malla, P., Verma, A. et al. (2013). "Design of potent human steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: 3D-QSAR CoMFA, CoMSIA and docking studies." *Med Chem Res* 22, 4568–4580.

Labrie, F., Belanger, A., Cusan, L., Candas, B. (1997). "Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology". *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2403-2409.

Laumann, EO., Kang, JH., Glasser, DB., et al. (2008). "Lower urinary tract symptoms are associated with depressive symptoms in white, black and Hispanic men in the United States". *J Urol*, 180, 233-240.

Lee, YI., Kim, JW., Bae, SR., et al. (2013). "Effect of urgency symptoms on the risk of depression in community dwelling elderly men". *Korean J Urol*, 54, 762-766.

Legrain, S. & Girard L. (2003). "Pharmacology and therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in older subjects". *Drugs Aging*, 20, 949–967.



Lepor, H., Auerbach, S., Puras-Baez, A., et al. (1992). "A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia". *J Urol*, 148(5), 1467–1474.

Lepor, H. (1989). "Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia". *J Urol*, 141, 1283–1289.

Li, TS.& Beling, CG. (1973). "Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma". *Fertil Steril*, 24(2), 134-144.

Lieberherr, M. & Grosse, B. (1994). "Androgens Increase Intracellular Calcium Concentration and Inositol 1,4,5-Trisphosphate and Diacylglycerol Formation via a Pertussis Toxin-sensitive G-protein". *J. Biol. Chem*, 269, 7217–7223.

Lim K. B. (2017). "Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia". *Asian journal of urology*, 4(3), 148–151.

Lippi, G., Montagnana, M., Favaloro, E.J., Franchini, M. (2009). "Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association". *Semin Thromb Hemost*, 35(3), 325-336.

Liu, D.& Dillon, JS. (2004). "Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor". *Steroids*, 69, 279-289.

Liu, D.& Dillon JS. (2002). "Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G $\alpha_{i2,3}$ ". *J Biol Chem*, 277(24), 1379-1388.

Lovgren, J., Piironen, T., Overmo, C. (1995). "Production of recombinant PSA and HK2 and analysis of their immunologic cross-reactivity". *Biochem Biophys Res Commun*, 213(3), 888-895.

Lu, SH.& Chen, CS. (2014). "Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia". *Formosan J Surg*, 47(6), 207–210.

Lugg, JA., Gonzalez-Cadavid, NF., Rajfer, J. (1995). "The role of nitric oxide in erectile function". *J Androl*, 16, 2-4.

Madersbacher, S., Berger, I., Ponholzer, A., Marszalek, M. (2008). "Plant extracts: sense or nonsense?" *Curr Opin Urol*, 18(1), 16-20.

Mangelsdorf, DJ., Thummel, C., Beato, M., et al. (1995). "The nuclear receptor superfamily: the second decade". *Cell*, 83, 835–839.

Martin, S., Lange, K., Haren, MT., et al. (2014). "Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men". *J Urol*, 191, 130-137.

McConnell, JD. (2003). "The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia". *N Engl J Med*, 349, 2387.

McConnell JD., Bruskewitz R., Walsh P., et al. (1998). "The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia". Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 338(9), 557–563.

McConnell, JD., Barry, MJ., Bruskewitz, RC. (1994). "Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment". Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*, 8, 1–17.

McConnell, JD. (1990). "Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression". *Prostate Suppl*, 3, 49–59.

McEwen, BS. (1981). "Neural gonadal steroid actions". *Science*, 211, 1303–1311.

McNeill, SA., Hargreave, TB., Roehrborn, CG. (2005). "Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double blind placebo-controlled study". *Urology*, 65(1), 83–89.

McPhaul, MJ. & Young, M. (2001). "Complexities of androgen action". *J Am Acad Dermatol*, 45, 87–94.

Meikle, A.W., Dorchuck, R.W., Araneo, B.A., et al. (1992). "The presence of a dehydro-epiandrosterone-specific receptor-binding complex in murine T-cells". *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 42, 293–304.

Melcangi, R.C., Caruso, D., Abbiati, F., et al. (2013). "Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology". *Journal of Sexual Medicine*, 10(10), 2598–2603.

Michael, A., Jenaway, A., Paykel, E.S. & Herbert, J. (2000). "Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults". *Biol Psychiatry*, 48, 989-995.

Michel, MC. & Vrydag, W. (2006). "Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate". *Br J Pharmacol*, 147(2), 88-119.

Michel, MC., Mehlburger, L., Bressel, H.U., Goepel, M. (1998). "Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms". *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1(6), 332-335.

Miller, AH., Maletic, V., Raison, CL. (2009). "Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression". *Biol Psychiatry*, 65, 732-741.

Mola, JR. (2015). "Erectile dysfunction in the older adult male". *Urol Nurs*, 35, 87-93.

Mondaini, N., Gontero, P., Giubilei, G., et al. (2007). "Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to nocebo phenomenon?". *J Sex Med.*, 4(6), 1708-1712.

Morales, A. & Heaton, JP. (2000). "Andropause: a misnomer for a true clinical entity". *J Urol*, 163, 705-712.

Morelli, A., Sarchielli, E., Comeglio, P., et al. (2011). "Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats". *J Sex Med*, 8(10), 2746-2760.

Munarriz, R., Talakoub, L., Flaherty, E., et al. (2002). "Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results". *J Sex Marital Ther*, 28(1), 165-173.

Nair, KS., Rizza, RA., O'Brien, P., et al. (2006). "DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men". *N Engl J Med*, 355, 1647-1659.

Naslund, M.J., & Miner, M. (2007). "A review of the clinical efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for the enlarged prostate". *Clinical Therapeutics*, 29(1), 17 – 25.

Nickel, JC (2008). "A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of  $\alpha$ -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia". *Int J Clin Pract*, 62, 1547.

Nickel, JC., Fradet, Y., Boake, RC, et al. (1996). "Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study)". *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study*. *CMAJ*, 155, 1251-1259.

Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A., et al. (2013). "EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction". *Eur Urol*, 64(1), 118–140.

Oesterling, JE., Rice, DC., Glenski, WJ. (1993). "Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration". *Urology*, 42(3), 276-282.

Oka, M., Karoor, V., Homma, N., et al. (2007). "Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension". *Cardiovasc Res*, 74, 377-387.

Osman, NI., Chapple, CR., Abrams, P., et al. (2014). "Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis". *Eur Urol*, 65(2), 389–398.

Panjari, M. & Davis, SR. (2007). "DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing". *Hum Reprod Update*, 13, 239-248.

Parasrampur, J., Schwartz, K., Petesch, R. (1998). "Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products". *JAMA*, 280, 1565.

Park, KH., Kim, SW., Kim, KD., Paick, JS. (1999). "Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum". *BJU Int*, 83, 327-333.

Penson, DF., Ng, C., Rajfer, J., Gonzalez-Cadavid, NF. (1997). "Adrenal control of erectile function and nitric oxide synthase in the rat penis". *Endocrinology*, 138, 3925-3932.

Penson, DF., Ng, C., Cai, L., Rajfer, J., Gonzalez-Cadavid, NF. (1996). "Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat". *Biol Reprod*, 55, 567-574.

Peters, CA. & Walsh, PC. (1987). "The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia". *N Engl J Med*, 317(10), 599–604.

Picotto, G., Vazquez, G., Boland, R. (1999). "17 $\beta$ -Oestradiol increases intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in rat enterocytes. Potential role of phospholipase C-dependent store-operated Ca<sup>2+</sup> influx". *Biochem. J.* 339, 71–77

Pietrzyk, B., Olszanecka-Glinianowicz, M., Owczarek, A., et al. (2015). "Depressive symptoms in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia". *Int Urol Nephrol*, 47(3), 431-440.

Pinsky, PF., Kramer, BS., Crawford, ED., et al. (2006). "Prostate volume and prostate specific antigen levels in men enrolled in a large screening trial". *Urology*, 68, 352–356.

Porst, H., Oelke, M., Goldfischer, E.R., et al. (2013). "Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo controlled clinical studies". *Urology*, 82, 667-673.

Rabijewski, M., Papierska, L., Kuczerowski, R., Piątkiewicz, P. (2015). "Hormonal determinants of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men with prediabetes". *Aging Male*, 18, 256-264.

Rahimi-Ardabili, B., Pourandarjani, R., Habibollahi, P., Mualeki, A. (2006). "Finasteride induced depression: a prospective study". *BMC clinical pharmacology*, 6, 7.

Rand, MJ& Li, CG. (1995). "Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission". *Annu Rev Physiol*, 57, 659-582.

Reddy DS. (2010). "Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials". *Progress in brain research*, 186, 113–137.

Reiter, WJ., Schatzl, G., Mark I., Zeiner, A., Pycha, A., Marberger, M. (2001) "Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction in patients with different organic etiologies". *Urol Res*, 29, 278-281.

Reiter, WJ., Pycha, A., Schatzl, G., et al. (2000). "Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in men with erectile dysfunction". *Urology*, 55, 755-758.

Rizner, TL., Lin, HK., Peehl, DM., et al. (2003). "Human type 33 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (aldo- keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells". *Endocrinology*, 144(7), 2922–2932.

Roehrborn, CG., Chapple, C., Oelke, et al. (2014). "Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia". *J Urol*, 191, 1045-1050.

Roehrborn, CG., Siami, P., Barkin, J., et al. (2010). "The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study". *Eur Urol*, 57, 123-131.

Roehborn, CG. (2008). "Pathology of benign prostatic hyperplasia". *Int J Impot Res*, 20(3), 11-18.

Roehborn, CG., Siarni, P., Barkin, J., et al. (2008). "The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study". *J Urol*, 179(2), 616–621.

Roehborn, CG. (2006). "Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate". *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 9, 121-125.

Roehborn, CG., Boyle, P., Nickel, J.C., et al. (2002). "Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia". *Urology*, 60, 434–441.

Roehborn, CG., Girman, C.J., Rhodes, T., et al. (1997). "Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound". *Urology*, 49, 548–557.

Rom, M., Schatzl, G., Swietek, N., Rucklinger, E., Kratzik, C. (2012). "Lower urinary tract symptoms and depression". *BJU Int*, 110, 918–921

Rossato, M., Nogara, A., Merico, M., Ferlin, A., and Foresta, C. (1999). "Identification of functional binding sites for progesterone in rat Leydig cell plasma membrane". *Steroids* 64, 168–175.

Saad, F., Hoesl, C.E., Oettel, M., Fauteck, J.D., Rommler, A. (2005). "Dehydroepiandrosterone treatment in the aging male: what should the urologist know?". *Eur Urol*, 48, 724-733.

Sachs B.D., Liu Y.C. (1991). "Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves". *J Urol*, 146, 900-905.

Samaras, N., Papadopoulou, M.A., Samaras, D., Ongaro, F. (2014). "Offlabel use of hormones as an antiaging strategy: a review". *Clin Interv Aging*, 9, 1175-1186.

Samaras, N., Samaras, D., Frangos, E., Forster, A., Philippe, J. (2013). "A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial?". *Rejuvenation Res*, 16, 285-294.

Sarma, A.V., Jacobson, D.J., McGree, M.E., et al. (2005). "A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997". *J Urol*, 173, 2048–2053.

Schmidt, P.J., Daly, R.C., Bloch, M. et al. (2005). "Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression". *Arch Gen Psychiatr*, 62, 154-162.

Sech, S.M., Montoya, J.D., Bernier, P.A., et al. (1998). "The so-called "placebo effect" in benign prostatic hyperplasia treatment trials represents partially a conditional regression to the mean induced by censoring". *Urology*, 51, 242–250.

Sensabaugh, G.F. (1978). "Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification". *J Forensic Sci*, 23(1), 106-115.

Seo, S.I., Kim, S.W., Paick, J.S. (1999). "The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity". *Asian J Androl*, 1(4), 169-174.

Shapiro, E. (1990). "Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia". *Urol Clin North, Am*, 17(3), 487–493.

Shealy, C.N. (1995). "A review of dehydroepiandrosterone (DHEA)". *Integr Physiol Behav Sci*, 30, 308-313.

Siarni, P., Roehrborn, C.G., Barkin, J., et al. (2007). "Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design". *Contemp Clin Trials*, 28, 770-779.

Silver, R.I., Wiley, E.L., Thigpen, A.E., et al. (1994). "Cell type specific expression of steroid 5 alpha reductase 2". *J Urol*, 152(2), 438-442.

Simoncini, T., Mannella, P., Fornari, L., et al. (2003). "Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms". *Endocrinology*, 144, 3449-3455.

Slowinska-Srzednicka, J., Zgliczynski, S., Ciswicka-Sznajderman, M., et al. (1989). "Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction". *Atherosclerosis*, 79, 197–203.

Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., et al (1987). "Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate". *N Engl J Med*, 317(15), 909-916.

Stief, C.G., Porst, H., Neuser, D., et al. (2008). "A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of

lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia". *Eur Urol*, 53(6), 1236–1244.

Sung, KH., Gyeong, EM., Seung, BH., et al. (2009). "Effect of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia". *BJU international*, 105, 970 – 974.

Szybalska, A., Broczek, K., Slusarczyk, P., Kozdron, E., Chudek, J., Puzianowska-Kuznicka, M., Mossakowska, M. (2018). "Utilization of medical rehabilitation services among older Poles: results of the PolSenior study". *European geriatric medicine*, 9(5), 669–677.

Tenover, JL., Pagano, GA, Morton, AS, et al. (1997). "Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study". Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther*, 19, 243-258.

Tekdogan, U., Tuncel, A., Tuglu, D., Basar, MM., Atan, A. (2006). "Effect of sildenafil citrate treatment on serum dehydroepiandrosteronesulfate levels in patients with erectile dysfunction". *Urology*, 68, 626-30.

Thiele, S., Hoppe, U., Holterhus, PM., Hiort, O. (2005). "Isoenzyme type 1 of 5 $\alpha$ -reductase is abundantly transcribed in normal human genital skin fibroblasts and may play an important role in masculinization of 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficient males". *Eur. J. Endocrinol*, 152(6), 875–880.

Thompson, IM., Goodman, PJ., Tangen, CM., et al. (2003). "The influence of finasteride on the development of prostate cancer". *N Engl J Med*, 349, 215-224.

Torres JM., Ortega E. (2003). "Differential regulation of steroid 5 $\alpha$ -reductase isozymes expression by androgens in the adult rat brain". *FASEB Journal*, 17(11), 1428–1433.

Traish, AM. (2012). "5 $\alpha$ -reductases in human physiology: an unfolding story". *Endocr Pract*, 18, 965-975.

Traish, AM., Hassani, J., Guay, AT., Zitzmann, M., Hansen, ML. (2011). "Adverse side effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients". *J Sex Med*, 8, 872-884.

Trost, L. (2013). "Side effects of 5- $\alpha$  reductase inhibitors: a comprehensive review". *Sexual Medicines Review*, 1(1), 24–41.

Trueman, P., Hood, SC., Nayak, US., Mrazek, MF. (1999). "Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed benign prostatic



hyperplasia and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK". *BJU Int.*, 83, 410–441.

Tsai, M. & O'malley, B.W. (1994). "Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members". *Annu.Rev.Biochem*, 63, 451-486.

Tsujimura, A., Hiramatsu, I., Aoki, Y., Shimoyama, H., Mizuno, T., Nozaki, T., Horie, S. (2017). "Atherosclerosis is associated with erectile function and lower urinary tract symptoms, especially nocturia, in middle-aged men". *Prostate international*, 5(2), 65–69.

Valenti, G., Denti, L., Maggio, M., et al. (2004). "Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59, 466-472.

Van Dijk, M.M., de la Rosette, J.J. & Michel, M.C. (2006). "Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function". *Drugs*, 66, 287-301.

Vargas, V.M., Torres, D., Corona, F., et al. (2004). "Cholinergic facilitation of erection and ejaculation in spinal cord-transected rats". *Int J Impot Res*, 16, 86–90.

Vignozzi, L., Gacci, M., Cellai, I., et al. (2013). "PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS". *Prostate*, 73, 1391-1402.

Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. (1979). "Purification of a human prostate specific antigen". *Invest Urol*, 17(2), 159-163.

Wessells, H., Roy, J., Bannow, J., et al. (2003). "Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia". *Urology*, 61, 579-584.

Williams, M.R., Ling, S., Dawood, T., et al. (2002). "Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and Ers". *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 176-181.

Wilton, L., Pearce, G., Edet, E., et al. (1996). "The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients". *Br J Urol*, 78, 379-384.

Wong, S.Y., Woo, J., Leung, J.C., Leung, P.C. (2010). "Depressive symptoms and lifestyle factors as risk factors of lower urinary tract symptoms in Southern Chinese men: a prospective study". *Aging Male*, 13, 113–119.

Wong, SY., Hong, A., Leung J., Kwok, T., Leung, PC., Woo, J. (2006). "Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms in elderly men". *J Affect Disord*, 96, 83–88.

Yamana, K., Labrie, F. & Luu-The, V. (2010). "Human type 3 5 $\alpha$ -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride". *Horm Mol Biol Clin Investigation*, 2(3), 293-299.

Yoneyama, A., Kamiya, Y., Kawaguchi, M., Fujinami, T. (1997). "Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation of human aortic smooth muscle cells". *Life Sci.*, 60, 833–838.

Yoshida, S., Aihara, K., Azuma, H., et al. (2010). "Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function". *Atherosclerosis*, 212, 310-315.

#### **Поглавља од книга**

Berman, D, Rodriguez, R., Weltri, R. et al. (2016). "Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate". In: *Campbell-Walsh urology*. Philadelphia, PA : Elsevier,

Broczek, K., Mossakowska, M., Szybalska, A., et al. (2012). "The occurrence of depressive symptoms in elderly". In: *Medical, psychological, sociological and economic aspects of aging in Poland*. Termedia, Poznan, 123–136.

El-Sakka AI. (2011). "Dehydroepiandrosterone and testosterone: effects on erectile function". In: *DHEA (Dehydroepiandrosterone) in human health and aging*. BocaRaton (FL): Taylor & Francis Group LLC, 351-362.

Horton, R.J. (1976). "Androgen hormones and prehormones in young and elderly men": In *Benign prostatic hyperplasia*. Washington (DC): U.S.Government, Printing Office, 183–188

Partin, A. (2000). "Benign prostatic hyperplasia". In *Prostatic diseases*. Philadelphia: Saunders, 95-105.

Sawaya, M.E. (2007). "Antiandrogens and androgen inhibitors": In *Comprehensive Dermatologic drug therapy* 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 417–435.

Walther, A. & Ehlert, U. (2015). "Steroid secretion and psychological wellbeing in men 40+". In *Neurobiology of men's mental health*. New York (NY): Nova, 287-322.